

# Роль дендритных клеток в патогенезе атеросклероза

А. М. Карпов, А. В. Рвачева, М. Х. Шогенова, Р. А. Жетишева, В. П. Масенко, В. Г. Наумов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, г. Москва

**Цель обзора:** представить современные данные об участии дендритных клеток, их цитокинов и рецепторов к ним в иммуновоспалительном ответе у больных атеросклерозом.

**Основные положения.** В последние годы появились экспериментальные и единичные клинические исследования, которые показали участие дендритных клеток в атерогенезе. Дендритные клетки являются основными антигенпрезентирующими клетками организма. Наряду с общепризнанными фактами относительно атеросклеротического повреждения сосудов (повреждение эндотелия, захват окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами и формирование пенных клеток), в настоящее время известно, что дендритные клетки представляют окисленные ЛПНП Т-лимфоцитам, запускают каскад реакций Т-клеточного иммунного ответа и тем самым участвуют в развитии атеросклеротической бляшки.

**Заключение.** Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о важной роли дендритных клеток в патогенезе атеросклероза. Дальнейшее изучение вопроса может стать ключом к открытию новых подходов к лечению данного заболевания.

**Ключевые слова:** атеросклероз, дендритные клетки, воспаление.

## Role of Dendritic Cells in Pathogenesis of Atherosclerosis

A. M. Karpov, A. V. Rvacheva, M. H. Shogenova, R. A. Zhetisheva, V. P. Masenko, V. G. Naumov

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

**Objective of the Review:** To summarize recent data on the role of dendritic cells and their cytokines and receptors in the immune-inflammatory response of patients with atherosclerosis.

**Key Points:** In recent years, a number of experimental and single clinical studies have demonstrated the involvement of dendritic cells in atherogenesis. In humans, dendritic cells are the main antigen-presenting cells. The well-established facts related atherosclerotic vascular lesions include endothelial injury, the capture of oxidized low-density lipoproteins (LDL) by macrophages and foam cell formation. Today, it is also known that dendritic cells present oxidized LDL to T-cells, trigger a cascade of reactions of T-cell immune response and thus contribute to the development of atherosclerotic plaques.

**Conclusion:** Numerous studies have shown the important role of dendritic cells in the pathogenesis of atherosclerosis. Further research could be the key to discovering new approaches to treating this disease.

**Keywords:** atherosclerosis, dendritic cells, inflammation.

Согласно определению ВОЗ, атеросклероз — это изменения внутренней оболочки артерий (интимы), включающие накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, отложение солей кальция, и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) в артериальной стенке. Термин «атеросклероз» был впервые предложен выдающимся немецким патологом Феликсом Маршаном в 1905 г. Однако изучение данной патологии имеет более продолжительную историю. В 1755 г. швейцарский естествоиспытатель Альбрехт фон Галлер описал жировые отложения в стенках сосудов и дал им определение «атерома» (от греч. *athera* — каша и *ома* — окончание в названиях опухолей). В 1825 г. французский врач Пьер Райе высказал предположение о наличии воспаления при атеросклерозе, а спустя несколько десятилетий Рудольф Вирхов предложил термин *Endarteritis deformans nodosa*, тем самым подчеркнул воспалительную природу заболевания [7].

В дальнейшем было создано множество теорий атерогенеза, однако ни одна из них не смогла полностью раскрыть механизмы возникновения заболевания и определить роль

всех факторов риска. В настоящее время, несмотря на то что не существует единой концепции его развития, большинство исследователей сходится в одном: атеросклероз есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия [28].

С конца XX столетия под началом отечественных ученых Н. Н. Аничкова и А. Н. Климова начали активно развивать аутоиммунную теорию атерогенеза как логическое продолжение воспалительной концепции. Согласно данной теории, пусковым механизмом при атеросклерозе являются иммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена [26].

В настоящее время хорошо известно, что в процесс атеросклеротического повреждения вовлекается множество иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, пенные и дендритные клетки) [1, 24], противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, хемоаттрактантов, молекул межклеточной адгезии, аутоантигенов, включая окисленные ЛПНП, белки теплового шока,  $\beta_2$ -гликопротеин 1 [17, 43].

**Жетишева Радима Анатольевна** — аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Карпов Александр Михайлович** — аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: karповmd@gmail.com

**Масенко Валерий Павлович** — д. м. н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Наумов Владимир Геннадьевич** — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Рвачева Анна Валерьевна** — к. м. н., научный сотрудник лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Шогенова Марьяна Хабасовна** — аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Для своего времени прорывом в изучении иммунных реакций стало открытие дендритных клеток в 1868 г. немецким гистологом Паулем Лангергансом, который считал их элементами нервной системы. В 1973 г. Ральф Штайнман доказал, что они являются клетками иммунной системы [42]. Сейчас известно, что дендритные клетки — минорная популяция клеток костномозгового происхождения, основная функция которых — антигенпрезентация [4].

**Цель данного обзора:** ознакомить читателей с современными взглядами на роль дендритных клеток, их цитокинов и рецепторов к ним в иммуновоспалительном ответе у больных атеросклерозом.

В начале 1990-х гг. Р. Штайнман и его коллеги разработали метод получения дендритных клеток из CD34<sup>+</sup> — клеток-предшественниц костного мозга — под влиянием фактора, стимулирующего развитие колоний гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), и ФНО- $\alpha$  [21]. В связи с тем что число циркулирующих в периферической крови CD34<sup>+</sup>-клеток-предшественниц крайне мало, была создана методика получения дендритных клеток из моноцитов под воздействием тех же ростовых факторов (GM-CSF, ФНО- $\alpha$ ). Интересно, что клетки-предшественницы могут дифференцироваться как в моноциты, так и в дендритные клетки под влиянием тканевого окружения. При этом доказано, что на данный процесс существенное воздействие оказывает ИЛ-4, подавляющий созревание моноцитов [32]. В 2004 г. Н. Shigematsu и соавт. обнаружили альтернативный путь созревания дендритных клеток из лимфоидных прогениторов, которые могут дифференцироваться в В-лимфоциты. Этот процесс образования дендритных клеток протекает непосредственно в лимфоидных органах [39]. Дендритные клетки в зависимости от пути созревания имеют существенные различия в строении и функциях.

Дендритные клетки, образованные из CD34<sup>+</sup>-прогениторов, называют миелоидными, или классическими. Они экспрессируют на своей поверхности антигены, характерные для клеток миелоидного ростка (CD11b, CD11c, CD13, CD33). Плазматоидные дендритные клетки, прошедшие альтернативный путь созревания, могут быть распознаны по более высокому уровню экспрессии антигенов CD123, CD303 и CD304. Отдельно стоит упомянуть о клетках Лангерганса — особом подтипе дендритных клеток, расположенных в толще эпидермиса. Несмотря на миелоидное происхождение, клетки Лангерганса воспроизводятся в организме без участия костного мозга. Считается, что LуbC<sup>+</sup> — миелоидные прогениторы — попадают в кожу еще в период эмбрионального развития. После рождения клетки Лангерганса могут образовываться из клеток-предшественниц и дифференцированных клеток [10].

Общей и самой важной функцией всех дендритных клеток является антигенпрезентация. Они содержат на своей поверхности специальные распознающие рецепторы (pattern recognition receptors — PRR) [30]. К PRR относятся Toll-подобные (TLR), Nod-подобные и RIG-подобные рецепторы, а также рецепторы, подобные лектинам С-типа [14]. PRR распознают молекулы, общие для различных организмов, но отсутствующие у организма-хозяина, и эндогенные молекулы, образующиеся при повреждении организма-хозяина. Молекулы первого типа называют патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns — PAMP), второго — молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (damage-associated molecular patterns — DAMP), или аларминами

[41]. В частности, к PAMP относят липополисахариды бактерий, одно- и двухцепочечную ДНК, шаперон 60, флагеллин. В качестве DAMP могут выступать фибриноген, мочевиная кислота, АТФ, белки теплового шока, ДНК.

Незрелые дендритные клетки после встречи с PAMP или DAMP расщепляют фагоцитированные патогены до мелких пептидов и подвергают их каскаду превращений, после которого дендритные клетки получают способность представлять данные пептиды Т-лимфоцитам [27]. Кроме того, зрелые дендритные клетки вырабатывают множество цитокинов, среди которых особый интерес представляет хемокин CCL17, также известный как тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (thymus- and activation-regulated chemokine — TARC). Связываясь с рецептором CCR4, расположенным на мембране Т-лимфоцита, CCL17 индуцирует хемотаксис последнего к дендритной клетке [46]. Отмечено повышение экспрессии данного рецептора на активированных Т-лимфоцитах, особенно на Th2 [37]. Это позволило предположить участие TARC в регуляции Т-клеточного ответа.

Попадая в регионарный лимфоузел, дендритные клетки образуют комплекс антигена с молекулой главного комплекса гистосовместимости 1-го или 2-го типа (MHC1 или MHC2). Связывание комплекса «молекула MHC + антиген» с антигенраспознающим Т-клеточным рецептором — это первый этап презентации антигена [13]. Необходимым условием для активации, пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцита является наличие определенных костимуляторных молекул. К ним относятся в первую очередь CD8 и CD4 на поверхности Т-лимфоцитов, которые наравне с антигенраспознающим Т-клеточным рецептором связываются с молекулами MHC, CD154, а также костимуляторные молекулы B7, экспрессирующиеся на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Данные молекулы служат лигандами для CD28 и его гомолога CTLA4 на поверхности Т-клеток. В отличие от других антигенпрезентирующих клеток, молекулы B7 экспрессируются на поверхности дендритных клеток постоянно, что делает необязательной предварительную активацию последних [29]. Так, макрофаг сначала должен либо поглотить и «переварить» чужеродную клетку с содержащимся на ее поверхности антигеном, либо быть активированным Т-лимфоцитом.

Заключительным этапом презентации антигена является продукция дендритными клетками ряда цитокинов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку нативных Th в различные подтипы, в частности Th1, Th2, Th17 и регуляторные Th (Th-reg). Известно, что ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  стимулируют пролиферацию Th1. ИЛ-2 и ИЛ-4 сдвигают баланс пролиферации нативных Т-клеток в сторону Th2. Продукция ТФР- $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-23 стимулирует образование Th17. Th-reg образуются под влиянием ТФР- $\beta$  и ИЛ-2 [9].

Каждый из вышеуказанных подтипов Th выполняет свои уникальные функции. Th1 обеспечивают защиту организма от вирусов и внутриклеточных патогенов, вырабатывают ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2, стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и активируют макрофаги.

Th2 вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, а также синтез антител, особенно IgE. Таким образом, Th1 участвуют в формировании клеточного иммунитета, а Th2 — гуморального.

Th17 защищают организм от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Th1 и Th2. Th17 часто ассоциируются с различными аутоиммунными

заболеваниями. Цитокиновый спектр данных клеток включает ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- $\alpha$ .

Основной функцией Th-рег является контроль иммунного ответа через регуляцию функции эффекторных Т-клеток. Регуляция иммунного ответа осуществляется путем продукции ИЛ-10, ИЛ-35, ИФН- $\gamma$ , ТФР- $\beta$ . Известно также, что Th-рег экспрессируют на своей поверхности рецептор STLA4, который, взаимодействуя с молекулой CD86 на поверхности дендритных клеток, способен ингибировать активацию последними Т-клеток [35, 47, 50].

В ряде исследований показано, что миелоидные дендритные клетки экспрессируют на своей поверхности CD11c, TLR2–5. При взаимодействии с различными бактериальными антигенами, такими как пептидогликаны, липополисахариды, флагеллин или бактериальная ДНК, миелоидные клетки вырабатывают в основном ИЛ-12, который стимулирует образование Th1 из нативных Т-клеток [19, 22, 23, 40]. Плазмоцитоидные дендритные клетки, напротив, инициируют противовирусную иммунную реакцию, выделяя ИФН 1-го типа (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ), ИЛ-4, ИЛ-10 в ответ на активацию TLR7 и TLR9 (мембранных белков, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета путем распознавания чужеродных РНК и ДНК). Активация плазмоцитоидных дендритных клеток стимулирует образование Th2 [3, 11, 12].

В 1995 г. Ю. В. Бобрышев и R. S. A. Lord обнаружили присутствие дендритных клеток в стенке аорты человека, что стало важным шагом в постижении механизма иммуновоспалительного процесса при атеросклерозе [6]. Отмечено, что дендритные клетки содержатся в интиме артерий даже у детей. При этом в наибольшем количестве они скапливаются около областей турбулентного кровотока, которые, как известно, склонны к развитию атеросклероза в отдаленном периоде [33]. В одном из исследований Шанхайского университета сердечно-сосудистых заболеваний установлено, что концентрация дендритных клеток в периферической крови у больных коронарным атеросклерозом больше, нежели у здоровых лиц, причем наблюдалось повышение концентрации дендритных клеток миелоидного подтипа, а уровень клеток плазмоцитоидного подтипа практически не изменялся [38].

Противоположные результаты были получены в исследовании A. Yilmaz и соавт. Ученые проанализировали концентрации миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток у больных ИБС со стабильной, нестабильной стенокардией, с острым инфарктом миокарда и у здоровых лиц. Оказалось, что минимальная концентрация дендритных клеток миелоидного подтипа имеет место у больных с острым инфарктом миокарда, максимальная — у пациентов без коронарного атеросклероза. Статистически значимого различия между группами по содержанию в крови плазмоцитоидных дендритных клеток выявлено не было. Отмечено также, что концентрация миелоидных дендритных клеток в периферической крови имеет обратную корреляцию с такими хорошо изученными маркерами воспаления, как уровни СРБ и ИЛ-6. Согласно данным авторов, при атеросклеротическом процессе происходит активная миграция миелоидных дендритных клеток из периферической крови в атерому [49].

Интересно то, что большинство дендритных клеток локализуется в плечевой области атеросклеротической бляшки (в участках оболочки бляшки, переходящих на неизмененную стенку артерии), которая представляет наибольшую

опасность в плане разрыва [48]. Высказано предположение о возможной связи дендритных клеток с дестабилизацией атеросклеротических бляшек. Так, показано, что на самых ранних этапах своего формирования атеросклеротическая бляшка содержит незначительное количество дендритных клеток. Зрелые бляшки характеризуются как увеличением числа дендритных клеток, так и изменением их активности. Наконец, их максимальное содержание наблюдается в уязвимых атеросклеротических бляшках [5].

S. Ranjit и соавт. определили, что у больных ИБС с нестабильной стенокардией, в сравнении с пациентами без коронарного атеросклероза, дендритные клетки в большей степени экспрессируют костимуляторные молекулы CD86 и более активно инициируют пролиферацию Т-клеток [36]. Ю. В. Бобрышев использовал метод двойного иммунного окрашивания для одновременного определения локализации Т-лимфоцитов и дендритных клеток. В результате установлено, что при атеросклерозе наибольшее количество дендритных клеток и Т-лимфоцитов находится в интиме пораженной атеросклерозом артерии и в регионарной лимфоидной ткани, причем зачастую эти клетки контактируют друг с другом, образуя кластеры. Данный факт может свидетельствовать о том, что процесс антигенпрезентации происходит не только в регионарных лимфоузлах, но и непосредственно в атеросклеротической бляшке [4].

Длительное время оставалось неясным, что именно является ведущим фактором активации дендритных клеток при атеросклеротическом процессе. В ряде исследований последних лет показано, что инкубация дендритных клеток с окисленными ЛПНП ведет к усилению экспрессии CD36 на их поверхности и инициирует образование кластеров дендритных клеток и Т-лимфоцитов [2, 16]. На поверхности дендритных клеток имеются гликопротеиновые молекулы CD1a, CD1c, участвующие в презентации липидных антигенов [8, 34]. Следовательно, можно предположить, что дендритные клетки, расположенные в интиме, захватывают окисленные ЛПНП и представляют их Th в качестве антигенов. Окисленные ЛПНП усиливают также экспрессию CD40 на поверхности дендритных клеток [15]. Поверхностный клеточный белок CD40 взаимодействует с костимуляторной молекулой CD154 (CD40L) на поверхности Т-лимфоцита и стимулирует экспрессию Т-лимфоцитами молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, вовлеченных в процесс атерогенеза, а также экспрессию и выделение матриксных металлопротеиназ.

CD40 и CD154 в большом количестве встречаются в атеросклеротических бляшках. Согласно имеющимся экспериментальным данным, блокирование взаимодействия CD40 и CD154 с помощью антител замедляет рост атеросклеротических бляшек и изменяет их качественный состав (уменьшает атеросклеротическое поражение аорты на 59%, липидную составляющую атеросклеротической бляшки — на 79%, содержание макрофагов и Т-лимфоцитов в атероме — на 64% и 70% соответственно), снижает экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 [31].

Первыми воспалительными клетками, участие которых в атерогенезе выявили исследователи, были макрофаги. В настоящее время хорошо известно, что макрофаги, поглощая окисленные ЛПНП, активируются и трансформируются в пенные клетки, которые составляют значительную часть ядра атеросклеротической бляшки. Дендритные клетки играют важную роль в процессе распознавания и фагоцитоза окисленных ЛПНП макрофагами [20]. Так, миело-

идные дендритные клетки после встречи с окисленными ЛПНП запускают механизм Т-клеточного иммунного ответа и стимулируют пролиферацию Th1 [45]. В свою очередь, Th1 начинают продуцировать GM-CSF, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-3 и активируют макрофаги [25, 44]. Важным представляется факт, что одна дендритная клетка может активировать более тысячи Т-клеток. Ранее предполагалось, что макрофаги активируются непосредственно при контакте частиц окисленных ЛПНП со сквенджер-рецептором (CD36) на их поверхности [18]. Однако в этом случае макрофаг теряет способность играть роль антигенпрезентирующей клетки и запускать каскад иммуновоспалительной реакции, признаки присутствия которой наблюдаются на всех этапах атеросклеротического процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Л. А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. 1997. № 62. Вып. 6. С. 659–668.
2. Alderman C. J., Bunyard P. R., Chain B. M., Foreman J. C. et al. Effects of oxidised low density lipoprotein on dendritic cells: a possible immunoregulatory component of the atherogenic micro-environment? // Cardiovasc. Res. 2002. Vol. 55. N 4. P. 806–819.
3. Barchet W., Cella M., Colonna M. Plasmacytoid dendritic cells — virus experts of innate immunity // Seminars in Immunology. 2005. Vol. 17. N 4. P. 253–261.
4. Bobryshev Y. V. Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. N 17. P. 1700–1704.
5. 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. N 6. P. 781–785.
6. Bobryshev Y. V., Lord R. S. A. Ultrastructural recognition of cells with dendritic cell morphology in human aortic intima. Contacting interactions of vascular dendritic cells in atheroresistant and athero-prone areas of the normal aorta // Arch. Histol. Cytol. 1995. Vol. 58. N 3. P. 307–322.
7. Capron L. Pathogenesis of atherosclerosis: an update on the three main theories // Ann. Cardiol. Angeiol. 1989. Vol. 38. N 10. P. 631–634.
8. Cernadas M., Lu J., Watts G., Brenner M. B. CD1a expression defines an interleukin-12 producing population of human dendritic cells // Clin. Exp. Immunol. 2009. Vol. 155. N 3. P. 523–533.
9. Chung C. Y. J., Ysebaert D., Berneman Z. N. Dendritic cells: cellular mediators for immunological tolerance // Clin. Dev. Immunol. 2013. Vol. 2013. URL: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2013/972865/> (дата обращения — 15.01.2015).
10. Collin M., McGovern N., Haniffa M. Human dendritic cell subsets // Immunology. 2013. Vol. 140. N 1. P. 22–30.
11. Colonna M., Trinchieri G., Liu Y. J. Plasmacytoid dendritic cells in immunity // Nat. Immunol. 2004. Vol. 5. N 12. P. 1219–1226.
12. Dzionek A., Inagaki Y., Okawa K., Nagafune J. et al. Plasmacytoid dendritic cells: from specific surface markers to specific cellular functions // Hum. Immunol. 2002. Vol. 63. N 12. P. 1133–1148.
13. Erskine C. L., Krco C., Hedin K. E., Borson N. D. et al. MHC class II epitope nesting modulates dendritic cell function and improves generation of antigen-specific CD4 helper T cells // J. Immunol. 2011. Vol. 187. N 1. P. 316–324.
14. Falck-Hansen M., Kassiteridi C., Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14. N 7. P. 14008–14023.
15. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis // Annu. Rev. Immunol. 2009. Vol. 27. P. 165–197.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более глубокое понимание иммуновоспалительных процессов при атеросклерозе позволяет разрабатывать новые методики лечения данного заболевания, в частности, ведутся исследования, направленные на создание специфических вакцин и иммуноглобулинов, подавляющих Т-клеточный иммунный ответ. Однако, несмотря на определенные успехи, для полноценного внедрения подобных методик в клиническую практику требуются более значительные знания о сложных патогенетических механизмах атерогенеза.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о важной роли дендритных клеток в патогенезе атеросклероза. Дальнейшее изучение вопроса может стать ключом к открытию новых подходов к лечению данного заболевания.

16. Ge J., Yan H., Li S., Nie W. et al. Changes in proteomics profile during maturation of marrow-derived dendritic cells treated with oxidized low-density lipoprotein // Proteomics. 2011. Vol. 11. N 10. P. 1893–1902.
17. George J., Afek A., Gilburd B., Blank M. et al. Induction of early atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice immunized with  $\beta_2$ -glycoprotein I // Circulation. 1998. Vol. 98. N 11. P. 1108–1115.
18. Han J., Hajjar D. P., Tauras J. M., Nicholson A. C. Cellular cholesterol regulates expression of the macrophage type B scavenger receptor, CD36 // J. Lipid Res. 1999. Vol. 40. N 5. P. 830–838.
19. Heufler C., Koch F., Stanzl U., Topar G. et al. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon-gamma production by T helper 1 cells // Eur. J. Immunol. 1996. Vol. 26. N 3. P. 659–668.
20. Hjerpe C. Immunomodulation and its effector mechanisms in atherosclerosis // PhD thesis. Stockholm: Karolinska Institutet, 2007. 77 p.
21. Inaba K., Inaba M., Naito M., Steinman R. M. Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including bacillus calmette-guerin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens in vivo // J. Exp. Med. 1993. Vol. 178. N 2. P. 479–488.
22. Jarossay D., Napolitani G., Colonna M., Sallusto F. et al. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells // Eur. J. Immunol. 2001. Vol. 31. N 11. P. 3388–3393.
23. Kadowaki N., Ho S., Antonenko S., Malefyt R. W. et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens // J. Exp. Med. 2001. Vol. 194. N 6. P. 863–869.
24. Kaski J. C., Zouridakis E. G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events // Eur. Heart J. 2001. Vol. 3. N 1. P. 10–15.
25. Koltsova E. K., Garcia Z., Chodaczek G., Landau M. et al. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis // J. Clin. Invest. 2012. Vol. 122. N 9. P. 3114–3126.
26. Konstantinov I. E., Mejevoi N., Anichkov N. M. Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis // Tex. Heart Inst. J. 2006. Vol. 33. N 4. P. 417–423.
27. Krishnaswamy J. K., Chu T., Eisenbarth S. C. Beyond pattern recognition: NOD-like receptors in dendritic cells // Trends Immunol. 2013. Vol. 34. N 5. P. 224–233.
28. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Aster J. Pathologic basis of disease. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. P. 30–40.
29. Larimore K., Liang L., Bakkour S., Sha W. C. B7h-expressing dendritic cells and plasma B cells mediate distinct outcomes of ICOS costimulation in T cell-dependent antibody responses // BMC Immunol. 2012. Vol. 13. Art. 29.
30. Lundberg K., Rydnert F., Greiff L., Lindstedt M. Human blood dendritic cell subsets exhibit discriminative pattern recognition receptor profiles // Immunology. 2014. Vol. 142. N 2. P. 279–288.

31. Mach F., Schönbeck U., Sukhova G. K., Atkinson E. et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling // *Nature*. 1998. Vol. 9. N 394 (6689). P. 200–203.
32. Mbongue J., Nicholas D., Firek A., Langridge W. The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity // *J. Immunol. Res.* 2014. Vol. 2014. Art. 857143.
33. Millonig G., Niederegger H., Rabl W., Hochleitner B. W. et al. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. N 4. P. 503–508.
34. Moret F. M., Hack C. E., van der Wurff-Jacobs K. M., de Jager W. et al. Intra-articular CD1c-expressing myeloid dendritic cells from rheumatoid arthritis patients express a unique set of T cell-attracting chemokines and spontaneously induce Th1, Th17 and Th2 cell activity // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. N 5. P. 155.
35. Nakano H., Lin K. L., Yanagita M. Blood-derived inflammatory dendritic cells in lymph nodes stimulate acute TH1 immune responses // *Nat. Immunol.* 2009. Vol. 10. N 4. P. 394–402.
36. Ranjit S., Dazhu L., Qiutang Z., Yibo F. et al. Differentiation of dendritic cells in monocyte cultures isolated from patients with unstable angina // *Int. J. Cardiol.* 2004. Vol. 97. N 3. P. 551–555.
37. Sallusto F., Lenig D., Mackay C. R. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes // *J. Exp. Med.* 1998. Vol. 187. N 6. P. 875–883.
38. Shi H., Ge J., Fang W., Yao K. et al. Peripheral-blood dendritic cells in men with coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100. N 4. P. 593–597.
39. Shigematsu H., Reizis B., Iwasaki H., Mizuno S. et al. Plasmacytoid dendritic cells activate lymphoid-specific genetic programs irrespective of their cellular origin // *Immunity*. 2004. Vol. 21. N 1. P. 43–53.
40. Shortman K., Liu Y. J. Mouse and human dendritic cell subtypes // *Nat. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 2. N 3. P. 151–161.
41. Sirisinha S. Insight into the mechanisms regulating immune homeostasis in health and disease // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 29. N 1. P. 1–14.
42. 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. N 5. P. 1142–1162.
43. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. N 2. P. 515–581.
44. Tew J. G., El Shikh M. E., El Sayed R. M., Shenkein H. A. Dendritic cells, antibodies reactive with oxLDL, and inflammation // *J. Dent. Res.* 2012. Vol. 91. N 1. P. 8–16.
45. Vendetti S., Chai J. G., Dyson J., Simpson E. et al. Anergic T cells inhibit the antigen-presenting function of dendritic cells // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. N 3. P. 1175–1181.
46. Weber C., Meiler S., Döring Y., Koch M. et al. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. N 7. P. 2898–2910.
47. Yamane H., Paul W. E. Early signaling events that underlie fate decisions of naive CD4<sup>+</sup> T cells towards distinct T-helper cell subsets // *Immunol. Rev.* 2013. Vol. 252. N 1. P. 12–23.
48. Yilmaz A., Lochno M., Traeg F., Cicha I. et al. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 176. N 1. P. 101–110.
49. Yilmaz A., Weber J., Cicha I., Stumpf C. et al. Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. N 1. P. 70–80.
50. Zhu J., Yamane H., Paul W. E. Differentiation of effector CD4 T cell populations // *Annu. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 28. P. 445–489. 

Библиографическая ссылка:

Карпов А. М., Рвачева А. В., Шогенова М. Х., Жетишева Р. А. и др. Роль дендритных клеток в патогенезе атеросклероза // *Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология*. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 4–8.