Дендритные клетки и их потенциальная значимость для иммунотерапии атеросклероза

Ю.В. Бобрышев^{1,2}, А.Н. Орехов¹

¹ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

² Факультет медицины, Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, Австралия

Абстракт

Дендритные клетки (ДК) являются сенсорами иммунной системы и ключевым элементом, связывающим между собой звенья врожденной и адаптивной иммунной системы. Присутствие ДК в артериях было обнаружено в 1995 году, и исследования последующих лет установили, что ДК играют важную роль, как в поддержании артериального гомеостаза, так и в развитии атеросклероза. В настоящем обзоре кратко представлена информация о семействе ДК и данные о значимости ДК в атерогенезе. Ключевая значимость ДК в регуляции иммунных процессов требует критической оценки возможностей использования этого типа клеток для иммунотерапии атеросклероза.

Ключевые слова: дендритные клетки, иммунные реакции, атеросклероз; иммунотерапия.

Dendritic cells and their potential importance for immunotherapy of atherosclerosis

Y.V. Bobryshev^{1,2}, A.N. Orekhov¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

² Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia

Abstract

Dendritic cells (DCs) are immune sensors and a key element of the interconnecting links between the innate and adaptive immune system. The presence of DCs in the arteries was discovered in 1995 and during the subsequent years, it has been appreciated that DCs play an important role in maintaining the homeostasis in the arterial intima as well as in the development of atherosclerosis. In this review, we briefly describe the properties of the family of DCs and provide information indicating the importance of DC in atherogenesis. The key importance of DCs in the regulation of immune processes requires the evaluation of possibilities of using this cell type for immunotherapy of atherosclerosis.

Key words: dendritic cells, immune responses, atherosclerosis, immunotherapy.

Атеросклероз является заболеванием, связанным с накоплением избыточных количеств липидов в интиме магистральных артерий [1-4]. Очаговые накопления липидов в интиме сосудистой стенки связаны с дисфункцией эндотелия, а также с формированием модифицированных липопротеидов, которые неспецифически захватываются интимальными клетками, в частности макрофагами, что ведет к формированию пенных клеток [1-4]. Исследования последних десятилетий показали, что концепция развития атеросклероза, основанная лишь на факте избыточного накопления липидов в интиме, не может полностью объяснить многогранность процессов, происходящих при формировании атеросклеротических бляшек [5-8]. Накопленные данные показывают, что иммунные процессы также играют важную роль в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротических поражений [5-8]. Хотя макрофаги и представляют одну из основных популяций клеток в развивающейся атеросклеротической бляшке, иммунные клетки, включая Т-клетки и дендритные клетки (ДК) также присутствуют в атеросклеротических бляшках [6-9].

Существование специализированных антиген-распознающих клеток было впервые показано Steinman и Cohn в 1973 году [10]. На основании морфологических особенностей, эти антиген-распознающие клетки были названы дендритными клетками (ДК) [10]. За время изучения свойств ДК накоплен значительный объем знаний относительно функций и разновидностей ДК. Известно, что во всех тканях и во всех патологических ситуациях ДК представляют только минорную клеточную популяцию, не превышающую одного-двух процентов. Несмотря на малочисленность, ДК является высокоэффективными клетками [11-16]. Установлено, что одна ДК способна активировать больше тысячи лимфоцитов, что позволяет ДК регулировать иммунные процессы, происходящие в организме [11, 12].

ДК играют центральную роль в инициации врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также в дифференцировке регуляторных Т-клеток, необходимых для обеспечения толерантности к собственным молекулам [11-19]. Как элемент врожденной иммунной системы, ДК распознают и отвечают на «сигнал тревоги» посредством синтеза защитных цитокинов, иницируя

первичный иммунный ответ [11-19]. ДК обладают мощной антиген-представляющей способностью стимулировать наивные и эффекторные Т-клетки; ДК способны активировать не только типичные Т-клетки, но также и естественные киллерные Т-клетки [11-19]. При развитии адаптивного иммунного ответа Т-клетки вступают в непосредственный контакт с ДК, от которой они получают пептидный антиген, представленный в комплексе с молекулами I и II классов МНС на поверхностной клеточной мембране ДК. При взаимодействии между лимфоцитом и ДК для активации и дифференциации Т-клеток в эффекторные Т-лимфоциты, помимо представления пептидного антигена, связанного с главным комплексом гистосовместимости (МНС), необходимо присутствие так называемых ко-стимуляторных молекул на поверхности ДК [11-19]. Установлено, что при отсутствии достаточной ко-стимуляции Т-клетки, контактирующие с ДК, теряют потенции к активации и часто подвергаются процессу клеточной смерти по типу апоптоза. При взаимодействии между лимфоцитом и ДК секреция или отсутствие секреции ряда цитокинов (в частности, интерлейкина 12) определяет, будет ли Т-клетка дифференцироваться в эффекторную Т-клетку Th1 или Th2 [11, 12, 20].

Присутствие ДК в артериях было впервые обнаружено в 1995 году [21]. В результате исследований функций ДК установлено, что ДК играют важную роль, как в поддержании артериального гомеостаза, так и в развитие атеросклероза [22-29]. В настоящем обзоре кратко представлена информация о происхождении и свойствах ДК в организме, а также данные о значимости ДК в атерогенезе.

Семейство ДК: происхождение и пути миграции.

Семейство ДК объединяет группу специализированных клеток, представленных в различных периферических тканях, а также так называемые **фолликулярные дендритные клетки**, располагающиеся в лимфатических органах и имеющих особое происхождение [11, 12]. Предшественники большинства ДК происходят из клеток костного мозга и проходят несколько этапов развития [11-19]. В процессе их дифференцировки ДК клетки претерпевают существенные структурные и функциональные перестройки, которые общепринято описывать как «стадии развития» [11, 12]. Выделяют три основные стадии: первая стадия – клетки-предшественницы; вторая – стадия незрелой клетки; и третья – стадия зрелой ДК. Следует отметить, что стадии незрелой и зрелой клетки определены лишь с учетом способности ДК осуществить их конечную предназначенность, а именно, способности ДК активировать Т-клетку. Важно отметить, что на стадии незрелой клетки ДК полноценно выполняет функцию захвата и «обработки» анти-

генной информации и, с морфологической точки зрения, незрелые ДК могут быть расценены как более дифференцированные клетки, чем зрелые ДК [30]. Также следует учитывать, что согласно исследованиям последних лет, на стадии незрелой ДК клетки, её взаимодействие с лимфоцитом также может сопровождаться функциональным ответом лимфоцита [16, 31-36]. Существующая классификация (предшественник ДК – незрелая ДК – зрелая ДК) широко используемая в научной литературе, отражает последовательность стадий жизненного цикла клетки [11, 12]; однако эта классификация открыта критике при анализе функциональную предназначенности различных стадий ДК [15, 16].

ДК по своей природе – странники, поскольку в течение дифференцировки и созревания они мигрируют с одного анатомического местоположения в другое [11, 12]. На разных стадиях развития и, соответственно, в разных местоположениях ДК выполняют различные функции, позволяющие активировать лимфоциты и регулировать иммунные реакции, происходящие в организме [11-19].

Несмотря на многочисленные исследования происхождения и существования различных типов ДК, имеющаяся информация остается фрагментарной и, важно отметить, что основной объем информации о ДК получен при анализе мышей. Одним из основных барьеров в использовании данных, полученных на мышах, для интерпретации популяций ДК в организме человека является отсутствие у человека четко установленного аналога маркера CD8 α , который является ключевым маркером ДК у мышей [37-42]. Другим важным препятствием является то, что большинство исследований ДК у человека проводятся с использованием крови, в связи с ограниченной доступностью других человеческих тканей [43]. В крови человека наиболее часто выделяют ДК два подтипа этих клеток: плазмацитоидные ДК и миелоидные ДК [15, 16, 43-45]. Плазмацитоидные ДК являются интерферон (тип I)- продуцирующими клетками, которые специализированы на обеспечении противовирусного иммунного ответа. Плазмацитоидные ДК экспрессируют CD303 (BDCA 2), CD304 (BDCA 4) и CD123 (IL 3RA), тогда как миелоидные ДК характеризуются экспрессией CD1c (BDCA 1) и CD11c [15, 16, 43-46]. Кроме того, плазмацитоидные ДК и миелоидные ДК экспрессируют различные наборы Toll-подобных рецепторов (TLR). Так, плазмацитоидные ДК продуцируют в основном TLR7 и TLR9, в то время как миелоидные ДК преимущественно экспрессируют TLR1, TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 [15, 16, 43-46]. Следует также отметить, что обнаружена третья небольшая популяция ДК в крови человека, экспрессирующая маркеры CD11c и BDCA-3 (CD141), но не BDCA-1, CD123 или BDCA-2 [16, 46]. Считается, что последняя популяция ДК представляет подтип миелоидных ДК [16, 46].

Плазмацитоидные ДК и миелоидные ДК также отличаются по особенностям миграции [15, 16, 46].

Считается, что миелоидные ДК являются клетками, для которых типична схема миграции, включающая этап проникновения в периферических ткани, в то время как плазмацитоидные ДК могут мигрировать непосредственно из крови в лимфоидные органы [15, 16, 46].

На первой стадии развития клетка-предшественница покидает костный мозг и проникает в кровяное русло. Время циркуляции ДК в кровяном русле значительно варьирует в зависимости от того, в какую ткань и в какой орган она внедрится [11-17]. Циркулирующие ДК-предшественницы часто называют «кровяными» ДК. Морфологически «кровяные» ДК, относящиеся к миелоидным ДК, представлены низкокодифференцированными клетками, структурно сходными с незрелыми Т-лимфоцитами, в то время как плазмацитоидные ДК могут проявлять ультраструктурные признаки В-лимфоцитов. Циркулирующие клетки-предшественницы не экспрессируют специфических антигенов агранулярных и гранулярных лейкоцитов. Считается, что их функциональная значимость сводится к диссеминации в различные анатомические области. Внедрение ДК-предшественницы в ткани различных органов является завершающим моментом первой стадии ее развития [11-19].

Как только ДК-предшественница, относящаяся к подтипу миелоидных ДК, проникла в периферическую ткань, она вступает во вторую стадию развития [11-18]. Эта вторая стадия определяется как стадия незрелой ДК [11-18]. Незрелые ДК широко распространены в организме, однако, в любом местоположении они обычно составляют не больше двух процентов от общей клеточной популяции. В основном эти клетки концентрируются в местах, наиболее подверженных возможному проникновению чужеродных антигенов, таких как эпителий кожи и слизистые оболочки дыхательной и пищеварительной систем. Незрелые ДК предназначены для того, чтобы постоянно патрулировать и тестировать тканевое микроокружение на присутствие антигена (патогена) [11-18]. С гистологической точки зрения незрелые ДК высоко дифференцированы и, в зависимости от их органного и тканевого местонахождения, представлены различными морфологическими подтипами [12]. Наиболее полноценно изучены клетки Лангерганса, описанные изначально в 1868 году как «звездчатые» клетки эпителия кожи [47]. Следует сказать, что долгое время функция клеток Лангерганса была неясна, и лишь после открытия специализированных клеток антигенной презентации в организме выяснилось, что клетки Лангерганса происходят из ДК-предшественницы костно-мозгового происхождения и представляют собой незрелые ДК [12, 47].

В дополнение к обычным и хорошо развитым органеллам, типичным для большинства клеток, цитоплазма клеток Лангерганса содержит специфические структуры, включая атипичные гранулы и гранулы Бирбека, а также уникальную трубчато-

везикулярную систему [47-49]. Гранулы Бирбека представляют собой овально вытянутые структуры с центрально расположенным фрагментированным электронно-плотным стержнем, происходящие из атипичных гранул. Атипичные гранулы клеток Лангерганса морфологически отличаются от лизосом наличием электронно-прозрачного ореола, разделяющего наружную мембрану гранулы и ее центральную зону; они содержат специфическую молекулу – лангерин, часто обозначаемую как Лаг-антиген [12, 47]. Трубчато-везикулярная система представляет собой модифицированный и гипертрофированный конгломерат комплекса Гольджи и негранулярного эндоплазматического ретикулума. Установлено, что гранулы Бирбека и трубчато-везикулярная система вовлечены в обработку и распознавание антигенной информации, собранной из внеклеточного микроокружения [12, 47]. Присутствие клеток со структурными характеристиками клеток Лангерганса не лимитировано эпителием кожи. Эти клетки обнаруживаются также в многослойном эпителии слизистой оболочки верхней части пищеварительного тракта, в частности, в пищеводе. Другие подтипы незрелых ДК, характеризующиеся наличием трубчато-везикулярной системы, располагаются в различных анатомических областях, однако, гранулы Бирбека в них редуцированы или совсем отсутствуют [12]. Поскольку есть явные различия в морфологии незрелых ДК, локализующихся в различных органах и тканях, их обычно описывают как легочные ДК в легких, как печеночные ДК в печени и т.д. [12]. Хотя общепринятая классификация незрелых ДК еще не разработана, наиболее распространенным термином для обозначения незрелых ДК, которые не содержат гранул Бирбека и располагаются во внутренних органах или в соединительной ткани, является «интерстициальная ДК» [12].

Присутствие различных типов ДК отражает сложность механизмов регуляции и модуляции иммунных процессов [50]. В настоящее время считается, что существует несколько возможных путей развития незрелой ДК из клетки-предшественницы [12, 15]. Первый путь связан с развитием типичных клеток Лангерганса, которые экспрессируют молекулу клеточной адгезии E-кадерин и содержат гранулы Бирбека. Фактор, стимулирующий развитие колоний гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), и α -фактор некроза опухолей (TNF- α) регулируют развитие типичных клеток Лангерганса из CD34+ -клеток. Второй путь связан с развитием интерстициальных ДК из моноцитов крови, которые, в свою очередь, происходят из CD34+ -клеток в присутствии GM-CSF и TNF- α . Проходя этот путь, клетки-предшественницы экспрессируют CD14 на ранних этапах развития и, что особенно важно, могут дифференцироваться либо в интерстициальные ДК, либо в типичные макрофаги в зависимости от влияний тканевого микроокружения. Третий путь развития обеспечивает резидентными

ДК зоны лимфоидных органов, содержащие Т-клетки [11-19].

Незрелые ДК, которые развиваются из плазматоидных ДК-предшественниц непосредственно в лимфоидных органах, обозначаются нередко также как лимфоидные ДК [12, 50]. Подразделение на плазматоидные ДК (лимфоидные ДК) и миелоидные ДК важно, поскольку считается, что функциональная значимость миелоидных ДК *in vivo* связана с активацией Т-клеток, в то время как лимфоидные ДК преимущественно обеспечивают толерантность организма [12], хотя информация на этот счет достаточно противоречива.

Развитие различных типов ДК регулируется присутствием в микроокружении комбинаций цитокинов, включая TNF- α , TRANCE/RANK, IL-4, GM-CSF, NGF- β и лиганд *fit-3* [11-19]. Миелоидные незрелые ДК в периферических нелимфоидных тканях, включая клетки Лангерганса и интерстициальные ДК, постоянно и эффективно обрабатывают антигены, захваченные из клеточного микроокружения посредством фагоцитоза, макро- и микропиноцитоза, или рецептор-опосредованного эндоцитоза, а также за счет уникальных механизмов обмена участков наружной клеточной мембраны при непосредственном контакте с апоптозными, вирусозараженными клетками или с лимфоцитами [12, 50, 51].

Захваченные антигены фрагментируются в короткие пептиды, которые накапливаются в специализированных везикулах и атипичных гранулах в цитоплазме ДК. Поскольку на этой стадии ДК еще не способны проактивировать Т-клетки, они обычно обозначаются как активированные незрелые ДК, хотя если подобная активация достигнута в результате их инкубации с антигеном в эксперименте *in vitro*, активированные незрелые клетки часто называются пульсированными ДК [12].

В организме активированные незрелые ДК обычно покидают периферическую нелимфоидную ткань, устремляясь через лимфатические сосуды в лимфоидные органы, такие как селезенка и лимфатические узлы. Покидая периферическую нелимфоидную ткань, незрелые ДК претерпевают значительные перестройки, теряя ряд структур, таких как гранулы Бирбека и трубчато-везикулярная система. При этом их клеточная поверхность тоже изменяется, в частности, длинные и тонкие отростки трансформируются в ластообразные выросты, а сами клетки обозначаются как «вуалевые» [11, 12].

Вуалевые клетки характеризуются потерей способности к эндоцитозу и пиноцитозу и выглядят как низкодифференцированные клетки лимфы, отличаясь от лимфоцитов рельефной клеточной поверхностью. Вуалевые ДК с афферентной лимфой поступают в лимфоидные органы, вновь видоизменяясь, вступая в завершающую стадию развития, обеспечивающую организм зрелыми ДК [11, 12].

Созревание ДК сопровождается экспрессией ко-стимуляторных молекул, включая CD40, CD80/

B7.1, CD86/B7.2, а также увеличением экспрессии молекул МНС классов I и II. Одновременно с этими процессами пептидные антигены освобождаются из специализированных везикул и атипичных гранул и монтируются в зависимости от природы антигена на молекулах МНС классов I или II [11-19]. Антигенный пептид, связанный с МНС, встраивается в наружную клеточную мембрану ДК синхронно со встраиванием в том же участке мембраны набора ко-стимуляторных молекул. Созревание ДК сопровождается формированием длинных дендритов, которые заменяют поверхностные выросты, свойственные вуалевым ДК лимфы. 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 [11-19, 51].

Одновременная экспрессия молекул клеточной адгезии и ко-стимуляторных молекул на поверхности ДК, характеризующихся наличием на клеточной мембране пептидного антигена, связанного с МНС-молекулами, обеспечивает их контакт с Т-клетками, ведущий к активации последних. В созревающих и зрелых ДК вторично развивается трубчато-везикулярная система, и ее присутствие служит надежным ультраструктурным критерием для идентификации зрелых ДК. Созревающие и зрелые ДК, располагающиеся в зонах лимфоидных органов, содержащих Т-клетки, обозначают как интердигитирующие клетки, отражая проникновение и интердигитацию отростков ДК между Т-клетками. Основной функцией ДК является презентация антигенов Т-клеткам [11-19, 50, 51]. В зависимости от типа антигена (патогена) ДК способны направлять дифференцировку наивных Т-хелперов (Th0) в сторону Th1, Th2 или же регуляторных Т-клеток [11, 52].

Важно отметить, что контакт Т-клеток со зрелой ДК, содержащей на клеточной поверхности антиген, связанный с МНС-молекулой, в отсутствие или при блокаде экспрессии ко-стимуляторных молекул ведет не к активации Т-клеток, а наоборот, к их супрессии или даже к апоптозу. Это обстоятельство может объяснять неэффективность ДК в регуляции иммунных ответов при ряде заболеваний или даже быть причиной, инициирующей развитие ряда заболеваний [11, 12, 52].

В лимфоидных органах зрелые ДК вовлечены не только в активацию Т-клеток, но также и в инициацию и регуляцию созревания В-клеток и формирование плазматических клеток, продуцирующих антитела [11, 12, 50, 52, 53]. Помимо ДК, происходящих в костном мозге, существует также особый тип ДК, находящихся в герминальных фолликулах лимфоидных органов, обозначаемых как фолликулярные ДК, по-видимому, формирующиеся из стволовых клеток мезенхимы. Наличие фолликулярных ДК, отвечающих за персистенцию антигена в лимфоидных органах и необходимую для поддержания продукции антител плазматическими

клетками [12], усложняет и без того непростую организацию семейства ДК.

В зависимости от стадии развития и тканевого микроокружения, ДК экспрессируют различные молекулы, позволяющие установить тип и функциональное состояние ДК. Выраженная экспрессия МНС-молекул классов I и II, а также CD1-молекул (CD1a, CD1b, CD1c и CD1d), представляющих особый тип молекул антигенной презентации, служит маркером идентификации ДК [32, 54]. В отличие от незрелых ДК, зрелые клетки экспрессируют молекулу CD83, являющуюся их специфическим маркером [11, 14-17]. ДК экспрессируют также набор молекул, включая протеины S100A1 и S100B (S100), фасцин и CD11c, используемые для выявления ДК посредством проточной цитофлуориметрии и иммуногистохимии. Накопленная к настоящему времени информация позволяет считать, что для анализа ДК в интима артерий человека и в развивающихся атеросклеротических поражениях маркер S100 является наиболее пригодным, поскольку другие маркеры могут экспрессироваться также другими типами клеток, в частности макрофагами [55]. На поверхности ДК представлен широкий набор рецепторов, способных распознавать и связывать разнообразные антигены, как экзогенные, так и эндогенные. Особый интерес представляют Толл-подобные рецепторы и лектины С-типа, в частности, DC-SIGN [56, 57].

Толл-подобные (toll-like, или TLR-like) рецепторы связываются с различными патогенами, включая бактерии, грибы и вирусы [58, 59]. Эти рецепторы распознают набор-паттерн молекул, ассоциированных с патогенами (PAMPs), включая липополисахариды, флагеллины, нуклеиновые кислоты (ДНК, одно- и двуцепочные РНК). Толл-подобные рецепторы распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, а также играют ключевую роль во врожденном иммунитете [60, 61].

При изучении ряда заболеваний человека было установлено, что активированные ДК могут не покидать периферические нелимфоидные ткани, формируя кластеры с лимфоцитами непосредственно *in situ* [11, 12], тем самым демонстрируя, что классическая схема миграции активированных ДК в лимфоидные органы, описанная выше, может быть существенно изменена при патологических состояниях.

Роль ДК в развитии атеросклероза.

Присутствие клеток с ультраструктурными характеристиками, типичными для ДК, было обнаружено в атеросклеротических поражениях артерий, включая аорту, сонные артерии и артерии сердца [21]. Подтверждение присутствия ДК в нормальных и атеросклеротических артериях было продемонстрировано иммуногистохимическими методами [55, 62-64]. ДК в сосудах характеризуются при-

сутствием трубчато-везикулярной системы и гранул Бирбека [21, 64].

Использование иммуногистохимических окрасок срезов атеросклеротических поражений артерий показало, что маркеры ДК, включая CD1a и фасцин, экспрессируются в артериях [21, 62, 63]. Было также показано, что протеин S100, продуцируемый ДК и нейронами, также интенсивно экспрессируется в атеросклеротических поражениях [55]. Интима артерий лишена иннервации и поэтому протеин S100 (S100A1+S100B) является удобным маркером для идентификации ДК в артериях с помощью S100 антител в образцах сосудов артерий [55]. Гранулы Бирбека выявляются в дендритных клетках с помощью Лаг-антител [64].

Хотя популяция ДК в артериях содержит гранулы Бирбека, есть определенные отличия между гранулами Бирбека, обнаруженными в артериальных ДК и в клетках Лангерганса: в частности, центральный стержень в артериальных ДК не фрагментирован [64]. Факт, что имеется структурная специфика в резидентных ДК в артериях, дает основание думать об определенных отличиях в функциональной активации ДК в стенке артерий при атерогенезе [64].

Анализ нормальных участков артерий, не пораженных атеросклерозом, показал присутствие ДК в интима и адвентиции, хотя количество ДК в артериях не превышает двух процентов (как, впрочем, и В-клеток) от всей клеточной популяции в интима и адвентиции [21, 65]. ДК в нормальных сосудах, а также на ранних стадиях атеросклероза, сконцентрированы в субэндотелиальном слое и часто плотно прилегают к эндотелиальными клеткам [21, 65]. Использование плоскостных препаратов показало присутствие сетей, формируемых посредством длинных отростков ДК в субэндотелиальном слое артерий [65-67]. Такие сети, сформированные ДК, обнаружены при анализе артерий детей в возрасте от 8 недель до 10 лет. Высказана гипотеза, что посредством таких сетей ДК в сосудах связаны с единичными лимфоцитами и макрофагами в субэндотелии нормальных артерий, формируя так называемую сосудисто-приуроченную лимфоидную ткань, которая постоянно сканирует микроокружение на присутствие антигенной опасности, и ДК являются ключевым звеном этого процесса [68, 69].

Сравнительный анализ участков нормальной аорты, резистентных к развитию атеросклероза, с участками, предрасположенными к развитию атеросклероза, показал, что трубчато-везикулярная система значительно гипертрофирована в ДК, находящихся в участках, предрасположенных к развитию атеросклероза, и пространственная плотность сетей, формируемых ДК в этой зоне, увеличена [21]. Количество ДК значительно возрастает в атеросклеротических поражениях и, что важно, ДК способны покидать их субэндотелиальную локализацию, распределяясь во всех зонах поражений [62, 65].

В соответствии с модификацией иммунной

теории развития атеросклероза [5], дестабилизация сосудисто-приуроченной лимфоидной ткани аутоантигенами, появляющимися в интима на самых ранних стадиях развития атеросклероза, ответственна за структурные изменения сосудистой стенки и инициацию иммунных реакций [69, 70]. В начальных атеросклеротических поражениях артерий наблюдается формирование локальных клеточных кластеров ДК [71], подобно процессам, наблюдаемым при других аутоиммунных заболеваниях, в частности, артритах [12].

Как известно, развитие атеросклеротических поражений артерий связано с интенсивным проникновением лимфоцитов и моноцитов из кровяного русла через люминальный эндотелиальный барьер [4, 72]. В зависимости от локального баланса цитокинов в субэндотелии, проникшие моноциты дифференцируются либо в макрофаги, либо в ДК [73], которые пополняют популяцию резидентных ДК, хотя функциональный вклад в атеросклероз различных субпопуляций ДК еще не выяснен. Незрелые и зрелые ДК часто обнаруживаются в субэндотелиальном слое, иногда в непосредственном тесном контакте с эндотелиальными клетками. По мере прогрессирования атеросклероза и объемного роста атеросклеротических бляшек, структура последних усложняется в результате врастания в атеросклеротическую интиму капилляров, происходящих из капилляров *vasa vasorum*, проникающих из адвентиции через истонченную среднюю оболочку артерий [55].

Посредством неоваскуляризации дополнительные порции моноцитов и ДК крови проникают в бляшки, интенсифицируя иммунные реакции. Адгезия и проникновение моноцитов и ДК через эндотелиальный монослой вовлекает в процесс развития иммунного воспаления сложный каскад хемокинов и молекул клеточной адгезии [72, 73]. Накопившаяся информация позволяет считать, что ДК в атеросклеротических поражениях артерий захватывают антигены, которые идентифицируются во время созревания и миграции этих клеток из артерий в лимфатические узлы, подобно тому, как это происходит с клетками Лангерганса [55, 72, 73]. Установлено, что количество ДК в лимфатических узлах, прилежащих к участкам аорты, пораженных атеросклерозом, существенно превышает количество ДК в макроскопически неизмененных зонах аорты [55].

ДК были обнаружены в среднем слое артерий между гладкомышечными клетками, а также при неоваскуляризации в капиллярах, связывающих подлежащие сегменты атеросклеротических бляшек с адвентицией [55]. Однако не все ДК покидают атеросклеротические бляшки, чтобы активировать Т-клетки в лимфоидных органах. Одновременное окрашивание ДК и Т-клеток в атеросклеротических бляшках показало, что эти два типа клеток могут формировать клеточные кластеры, в которых ДК экспрессируют маркеры, позволяющие считать,

что кластеро-формирующие ДК являются зрелыми и способны активировать лимфоциты. В частности, показана экспрессия молекулы зрелости CD83, ко-стимуляторных молекул CD80, CD86 и CD40, а также антиген-представляющей молекулы HLA-DR [55].

В кластерах, сформированных ДК и лимфоцитами, ДК экспрессируют не только повышенный уровень класса II молекул МНС, но также группу молекул CD1 (CD1a, CD1b, CD1c и CD1d), которые были определены как особый тип антиген-представляющих молекул [23, 55, 63]. Большой интерес привлекает анализ экспрессии молекулы CD1d, которая способна представлять антигены липидной природы, присутствующие в атеросклеротических поражениях артерий [63]. В экспериментах *in vivo* было показано, что проникновение в стенку артерий моноцитов крови, которые дифференцируются в ДК в липидных пятнах и бляшках, значительно превышало число этих клеток, покидающих артерии [74], тем самым подтверждая феномен непосредственной активации *in situ* лимфоцитов ДК при атерогенезе.

Влияние микроокружения на активацию ДК мало изучено, хотя было показано, что ДК в атеросклеротических бляшках находятся в состоянии активации («стресса»), подобно другим типам клеток интимы. В частности, ДК интенсивно экспрессируют шапероны HSP70 и HSP60 [75]. Значимость экспрессии шаперонов при различных патологических состояниях, включая атеросклероз, описана в ряде обзоров [76-78].

Следует отметить, что ДК, возможно, являются первыми клетками, экспрессирующими шапероны на самых ранних стадиях формирования липидных пятен [75]. Экспрессия шаперонов может быть важным фактором запуска специфических гуморальных и клеточных реакций при атерогенезе [75]. В атеросклеротических бляшках, и особенно на стадии формирования атеросклеротических поражений, наблюдается интенсивная экспрессия HSP дендритными клетками непосредственно в субэндотелиальном слое, где при электронно-микроскопическом анализе наблюдаются контакты между ДК и лимфоцитами [75].

Известно, что иммунные реакции в атеросклерозе проявляются как локально в сосудистой стенке, так и на системном уровне [5-7, 9]. В опытах *in vivo* показано, что дислипидемия, связанная с атеросклерозом, изменяет функцию ДК на системном уровне, в частности, их способность к антигенной презентации [79]. Функция ДК может быть изменена посредством ряда факторов, включая цитокины и хемокины, никотин и перекисно-модифицированные липопротеины [80-87]. Никотин может повреждать способность ДК инициировать пролиферацию Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов [80]. В экспериментах *in vitro* показано, что модифицированные липопротеины низкой плотности инициируют формирование клеточных

кластеров, состоящих из ДК, подобных кластерам, обнаруженным в атеросклеротических бляшках [88-90]. Перекисно-модифицированные липопротеины низкой плотности усиливают продукцию С1q ДК, связанную со способностью этих клеток захватывать иммунные комплексы [91, 92]. Не исключено, что инфицирование сосудистой стенки, включая часто обнаруживаемую в атеросклеротических бляшках *Chlamydia pneumoniae*, вовлекает ДК в формирование атеросклеротических бляшек [93]. Это предположение подтверждается присутствием *Chlamydia pneumoniae* в ДК в атеросклеротических бляшках [94].

ДК играют роль также в дестабилизации атеросклеротической бляшки [95-97]. Было показано, что в атеросклеротических бляшках с истонченной фиброзной покрывкой также значительно возрастает число ДК, особенно в зонах неоваскуляризации, наиболее развитых в плечевых зонах бляшек [95-97]. В бляшках, морфология которых предполагает поверхностный разрыв 70% ДК, находящихся в плечевых зонах, экспрессируются маркеры активации и зрелости, включая CD83, CD80 и CD86, и формируются множественные кластеры с Т-клетками [95, 96]. Эти находки были подтверждены дальнейшими исследованиями ДК не только в бляшках, но и в кровяном русле пациентов с нестабильными бляшками [98-101], что позволяет считать, что степень активации ДК может рассматриваться как маркер стабильности атеросклеротической бляшки [98-101]. Было также показано, что в бляшках, предрасположенных к поверхностному разрыву, ДК формируют контакты не только с обычными Т-клетками, но также с НКТ-клетками, несущими на клеточной поверхности CD1d-рецептор, способный распознавать такие антигены, как глюкозилцерамид и галактозилцерамид [97].

Фармакологические препараты способны снижать количество ДК в нестабильных атеросклеротических бляшках. В частности, статины, которые способны стабилизировать бляшки, значительно снижают количество ДК в плечевых зонах и вокруг некротического ядра. В экспериментах *in vitro* показано, что статины также снижают способность ДК к антигенной презентации [82, 83]. Показано, что ДК, полученные из крови у пациентов с нестабильной стенокардией, функционально изменены [102, 103]. В противоположность ДК, полученным из крови здоровых доноров, уровень молекулы CD86 значительно повышен в ДК пациентов с нестабильной стенокардией и способность синтезировать цитокины ДК также изменена [102, 103].

В течение последних лет появилось большое количество работ с использованием животных моделей атеросклероза, направленных на выяснение функциональной значимости ДК в атеросклерозе [104-115]. Идентификация ДК в атеросклеротических поражениях экспериментальных животных [104-106] определила возможность изучения

роли ДК в атерогенезе. С использованием мышей было показано, что ДК вовлечены в развитие атеросклероза [107-123], однако данные относительно вопроса, является роль ДК в атерогенезе проатерогенной или антиатерогенной, являются противоречивыми.

Потенциальные возможности использования ДК для иммунотерапии атеросклероза.

Поскольку ДК вовлечены в инициацию или, по крайней мере, модуляцию иммунных процессов при различных заболеваниях, включая рак, вирусные, бактериальные и аутоиммунные заболевания, возрастает интерес к изучению их роли в патогенезе многих заболеваний. Способность ДК управлять иммунными процессами, а также успехи в разработке систем для культивации ДК с заданными параметрами привели к их использованию в иммуно-терапевтических интервенциях против рака, аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии [11, 17, 124-127].

В настоящее время разрабатываются различные подходы, направленные на поиск вакцин, которые могут быть использованы против атеросклероза [124-132]. Несмотря на сложность и неоднозначность находок, вскрывающих природу и функции ДК, отмечается постоянно растущий интерес к возможности их использования для иммунотерапии заболеваний, в которых вовлечены иммунные реакции [124-127, 133, 134]. Возможно, ДК могут быть использованы для регуляции иммунных реакций, вовлеченных в развитие и прогрессирование атеросклероза, подобно использованию этого типа клеток в иммунотерапии рака [22, 135]. Поскольку есть основания считать, что функциональная значимость миелоидных ДК *in vivo* связана с активацией Т-клеток, в то время как лимфоидные (плазмацитоидные) ДК преимущественно обеспечивают толерантность организма [12], регуляция баланса между этими двумя подтипами ДК в организме, может оказаться перспективным подходом в иммунотерапии атеросклероза [22]. В течение последних лет достигнуты существенные успехи по конструированию ДК с заданными качествами с помощью генетических и иммунологических методов [12, 124, 136-141].

Один из иммунологических подходов включает методику, в которой ДК, изолированные из периферической крови пациента, подвергаются активации *ex vivo* посредством их культивирования с соответствующим антигеном и затем возвращаются в кровеносное русло того же пациента [12]. В ряде раковых заболеваний выявлены специфические антигены, против которых усиление иммунного ответа необходимо. При атеросклерозе, однако, не существует единственного специфического антигена, и поэтому инкубация ДК с гомогенатом атеросклеротических бляшек позволит ДК

быть проактивированными спектром антигенов, присутствующих в гомогенате ткани атеросклеротической бляшки [135]. Такой подход может быть особенно успешным, если атеросклеротическая ткань получена от того же пациента, например, при эндартерэктомии. У пациентов, больных раком, описанная выше обработка ДК антигеном позволяет стимулировать иммунный ответ [135]. В отличие от рака, при атеросклерозе иммунные реакции должны быть не стимулированы, а наоборот – подавлены. Последнее может быть достигнуто, если использовать особенность активации Т-клеток ДК, требующей одновременного присутствия на поверхности ДК 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 ДК как следствие захвата и обработки антигена. Однако если ко-стимуляторные молекулы блокированы на поверхности ДК, например, посредством инкубации ДК с антителами против CD80 и CD86 антигенов, контакт таких активированных ДК с Т-клетками ведет не к активации Т-клеток, а наоборот, к подавлению активности Т-клеток или даже их апоптозу [12]. ДК, 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 [135].

Выдвинутая идея использования дендритных клеток для иммунотерапии атеросклероза [22, 24, 135] вызвала интерес в научном сообществе. В ряде стран были проведены экспериментальные

работы с использованием животных моделей атеросклероза, в частности с использованием мышей, с целью оценить перспективность использования дендритных клеток для иммунизации [118-120, 142]. Результаты этих исследований убедительно свидетельствуют о перспективности использования ДК для иммунотерапии атеросклероза.

Заключение.

ДК являются специализированными антиген-распознающими клетками, связывающим между собой звенья врожденной и адаптивной иммунной системы. Присутствие ДК в артериях было обнаружено в 1995 году и последующие исследования установили, что ДК играют важную роль как в поддержании артериального гомеостаза, так и в развитии атеросклероза. В настоящее время в ряде стран проведены экспериментальные работы с использованием животных моделей атеросклероза, в частности с использованием мышей, в которых были использованы мыши для иммунизации. Результаты этих исследований убедительно свидетельствуют о перспективности использования ДК для иммунотерапии атеросклероза.

Финансирование.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

Конфликт интересов.

Нет.

Список литературы.

1. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Методические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза. *Кардиология*. 1993;3:5-10.
2. Нагорнев В.А. 2006. Патогенез атеросклероза. Санкт-Петербург: Медицина. 2006:1-387.
3. Нагорнев В.А. 2007. Современные взгляды на патогенез атеросклероза. *Медицинский академический журнал*. 2007;7:12-22.
4. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
5. Климов А.Н. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов. *Вестник АМН СССР*. 1990;11:30-6.
6. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1876-90.
7. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91:281-91.
8. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:361-4.
9. Bobryshev YV, Orekhov AN. Cellular mechanisms of atherosclerosis: Architecture of vascular lesions and role of dendritic cells. Saarbrücken, Germany: Lap Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG. 2012:1-172.
10. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution. *J Exp Med*. 1973;137:1142-62.
11. Bancbreaux J, Steinman RM. Dendritic cells and control of immunity. *Nature*. 1998;392:245-52.
12. Lotze MT, Thomson AW. *Dendritic cells: Biology and Clinical Applications*. San Diego, CA: Academic Press. 2001:1-794.
13. Bakdash G, Sittig SP, van Dijk T, et al. The nature of activatory and tolerogenic dendritic cell-derived signal II. *Front Immunol*. 2013;4:53.
14. Guiry L, Hugues S. Tolerogenic and activatory plasmacytoid dendritic cells in autoimmunity. *Front Immunol*. 2013;4:59.
15. Hammer GE, Ma A. Molecular control of steady-state dendritic cell maturation and immune homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:743-91.

16. Merad M, Sathe P, Helft J, et al. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:563-604.
17. Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev.* 2002;82:97-130.
18. 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;65:1683-97.
19. Kwekkeboom J. Modulation of dendritic cells and regulatory T cells by naturally occurring antibodies. *Adv Exp Med Biol.* 2012;750:133-44.
20. Belkaid Y, Oldenbove G. Tuning microenvironments: induction of regulatory T cells by dendritic cells. *Immunity.* 2008;29:362-71.
21. Bobryshev YV, Lord RS. Ultrastructural recognition of cells with dendritic cell morphology in human aortic intima. Contacting interactions of Vascular Dendritic Cells in athero-resistant and athero-prone areas of the normal aorta. *Arch Histol Cytol.* 1995;58:307-22.
22. Bobryshev YV. Dendritic cells and their involvement in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11:511-7.
23. Bobryshev YV. Dendritic cells in atherosclerosis. In: *Dendritic cells: Biology and Clinical Applications.* San Diego, CA: Academic Press. 2001;547-57.
24. Bobryshev YV. 2005. Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance. *Eur Heart J.* 2005;26:1700-4.
25. Van Vrü EA, Van Brussel I, Bosmans JM, et al. Dendritic cells in human atherosclerosis: from circulation to atherosclerotic plaques. *Mediators Inflamm.* 2011;2011:941396.
26. Feig JE, Feig JL. Macrophages, dendritic cells, and regression of atherosclerosis. *Front Physiol.* 2012;3:286.
27. Cbeong C, Choi JH. Dendritic cells and regulatory T cells in atherosclerosis. *Mol Cells.* 2012;34:341-7.
28. Butcher MJ, Galkina EV. Phenotypic and functional heterogeneity of macrophages and dendritic cell subsets in the healthy and atherosclerosis-prone aorta. *Front Physiol.* 2012;3:44.
29. Broder A, Chan JJ, Putterman C. Dendritic cells: An important link between antiphospholipid antibodies, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in autoimmune and non-autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2013;146:197-206.
30. Bobryshev YV. Dendritic cells and their role in atherogenesis. *Lab Invest.* 2010;90:970-84.
31. Mahnke K, Bedke T, Enk AH. Regulatory conversation between antigen presenting cells and regulatory T cells enhance immune suppression. *Cell Immunol.* 2007;250:1-13.
32. Gelin C, Sloma I, Charron D, Mooney N. Regulation of MHC II and CD1 antigen presentation: from ubiquity to security. *J Leukoc Biol.* 2009 Feb;85(2):215-24
33. Frick JS, Grunebach F, Autenrieth IB. Immunomodulation by semi-mature dendritic cells: a novel role of Toll-like receptors and interleukin-6. *Int J Med Microbiol.* 2010;300:19-24.
34. Bobryshev YV. Vitamin D3 suppresses immune reactions in atherosclerosis, affecting regulatory T cells and dendritic cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:2317-9.
35. Pletinckx K, Duhler A, Pavlovic V, et al. Role of dendritic cell maturity/costimulation for generation, homeostasis, and suppressive activity of regulatory T cells. *Front Immunol.* 2011;2:39.
36. Haile LA, Greten TF, Korangy F. Immune suppression: the hallmark of myeloid derived suppressor cells. *Immunol Invest.* 2012;41:581-94.
37. Vremec D, Pooley J, Hochbrein H, et al. CD4 and CD8 expression by dendritic cell subtypes in mouse thymus and spleen. *J Immunol.* 2000;164:2978-86.
38. De Smedt T, Pajak B, Muraille E, et al. Regulation of dendritic cell numbers and maturation by lipopolysaccharide in vivo. *J Exp Med.* 1996;184:1413-24.
39. Pulendran B, Smith JL, Caspary G, et al. Distinct dendritic cell subsets differentially regulate the class of immune response in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:1036-41.
40. Maldonado-Lopez R, De ST, Pajak B, et al. Role of CD8alpha+ and CD8alpha- dendritic cells in the induction of primary immune responses in vivo. *J Leukoc Biol.* 1999;66:242-6.
41. Maldonado-Lopez R, De ST, Michel P, et al. CD8alpha+ and CD8alpha- subclasses of dendritic cells direct the development of distinct T helper cells in vivo. *J Exp Med.* 1999;189:587-92.
42. den Haan JM, Lehar SM, Bevan MJ. CD8(+) but not CD8(-) dendritic cells cross-prime cytotoxic T cells in vivo. *J Exp Med* 2000;192:1685-96.
43. Dzionek A, Fuchs A, Schmidt P, et al. BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4: three markers for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood. *J Immunol.* 2000;165:6037-46.
44. Becker L, Liu NC, Averill MM, et al. Unique proteomic signatures distinguish macrophages and dendritic cells. *PLoS One.* 2012;7:e33297.
45. Geissmann F, Gordon S, Hume DA, et al. Unravelling mononuclear phagocyte heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(6):453-60.
46. Van Brussel I, Berneman ZN, Cools N. Optimizing dendritic cell-based immunotherapy: tackling the complexity of different arms of the immune system. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:690643.
47. Merad M, Ginboux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:935-47.
48. Wolff K. The fine structure of the Langerhans cell granule. *J Cell Biol.* 1967;35:468-73.
49. Wolff K, Stingl G. The Langerhans cell. *J Invest Dermatol.* 1983;80:17-21.
50. Heath WR, Belz GT, Bebens GM. Cross-presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens. *Immunol Rev.* 2004;199:9-26.
51. De Jong EC, Smits HH, Kapsenberg ML. Dendritic cell-mediated T cell polarization. *Springer Semin Immunopathol.* 2005;26:289-307.
52. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:685-711.
53. Alvarez D, Vollmann EH, von Andrian UH. Mechanisms and consequences of dendritic cell migration. *Immunity.* 2008;29:325-42.

54. *Brigl M, Brenner MB. CD1: antigen presentation and T cell function. Annu Rev Immunol. 2004;22:817-90.*
55. *Bobryshev YV, Lord RSA. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesions. Cardiovasc Res. 1995;29:689-96.*
56. *Van Vliet SJ, Garcia-Vallejo JJ, van Kooyk Y. Dendritic cells and C-type lectin receptors: coupling innate to adaptive immune responses. Immunol Cell Biol. 2008;86:580-7.*
57. *Wang L, Li D, Yang K. Toll-like receptor-4 and mitogen-activated protein kinase signal system are involved in activation of dendritic cells in patients with acute coronary syndrome. Immunology. 2008;125:122-30.*
58. *Atkinson TJ. Toll-like receptors, transduction-effector pathways, and disease diversity: evidence of an immunobiological paradigm explaining all human illness? Int Rev Immunol. 2008;27:255-81.*
59. *Jin MS, Lee JO. Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes. Immunity. 2008;29:182-91.*
60. *Netea MG, Van der Graaf C, Van der Meer JW. Toll-like receptors and the host defense against microbial pathogens: bringing specificity to the innate-immune system. J Leukoc Biol. 2004;75:749-55.*
61. *Katsargyris A, Klonaris C, Bastounis E. Toll-like receptor modulation: a novel therapeutic strategy in cardiovascular disease? Expert Opin Ther Targets. 2008;12:1329-46.*
62. *Bobryshev YV, Lord RSA. Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries suggests their involvement in local immune-inflammatory reactions. Cardiovasc Res. 1998;37:799-810.*
63. *Bobryshev YV, Lord RSA. CD1 expression and the nature of CD1-expressing cells in human atherosclerotic plaques. Am J Pathol. 2000;156:1477-8.*
64. *Bobryshev YV, 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;133:193-202.*
65. *Bobryshev YV, Lord RS. Langerhans cells of human arterial intima: uniform by stellate appearance but different by nature. Tissue Cell. 1996;28:177-94.*
66. *Waltner-Romen M, Falkensammer G, Rabl W. A previously unrecognized site of local accumulation of mononuclear cells. The vascular-associated lymphoid tissue. J Histochem Cytochem. 1998;46:1347-50.*
67. *Millonig G, Niederegger H, Rabl W. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:503-8.*
68. *Millonig G, Malcom GT, Wick G. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)-study. Atherosclerosis. 2002;160:441-8.*
69. *Wick G, Romen M, Amberger A. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. FASEB J. 1997;11:1199-207.*
70. *Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. Annu Rev Immunol. 2004;22:361-4.*
71. *Lord RSA, Bobryshev YV. Clustering of dendritic cells in athero-prone areas of the aorta. Atherosclerosis. 1999;146:197-8.*
72. *Weis M, Schlichting CL, Engleman EG, et al. Endothelial determinants of dendritic cell adhesion and migration: new implications for vascular diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1817-23.*
73. *Randolph GJ, Beaulieu S, Lebecque S. Differentiation of monocytes into dendritic cells in a model of transendothelial trafficking. Science. 1998;282:480-3.*
74. *Llodra J, Angeli V, Liu J. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:11779-84.*
75. *Bobryshev YV, Lord RSA. Expression of heat shock protein-70 by dendritic cells in the arterial intima and its potential significance in atherogenesis. J Vasc Surg. 2002;35:368-75.*
76. *Milani V, Noessner E, Ghose S. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. Int. J. Hypertension. 2002;18:563-75.*
77. *Tsan MF, Gao B. Cytokine function of heat shock proteins. Am J Physiol Cell Physiol. 2004;286:739-44.*
78. *Нагорнев В.А., Пузаревский П.В., Мальцева С.В. Шапероны и их роль в атерогенезе. Вестник РАМН. 2008;1:41-5.*
79. *Angeli V, Llodra J, Rong JX. 2004. Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically alters dendritic cell mobilization. Immunity. 2004;21:561-74.*
80. *Aicher A, Heeschen C, Mochly M. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. Circulation. 2003;107:604-11.*
81. *Luo Y, Liang C, Xu C. Ciglitazone inhibits oxidized-low density lipoprotein induced immune maturation of dendritic cells. J Cardiovasc Pharmacol. 2004;44:381-5.*
82. *Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. Atherosclerosis. 2004;172:85-93.*
83. *Yilmaz A, Reiss C, Weng A. Differential effects of statins on relevant functions of human monocyte-derived dendritic cells. J Leukoc Biol. 2006;79:529-38.*
84. *Rivollier A, Perrin-Cocon L, Luche S. High expression of antioxidant proteins in dendritic cells: possible implications in atherosclerosis. Mol Cell Proteomics. 2006;5:726-36.*
85. *Peluso I, Morabito G, Urban L, et al. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2012;12:351-60.*
86. *Wu C, Gong Y, Yuan J, et al. microRNA-181a represses ox-LDL-stimulated inflammatory response in dendritic cell by targeting c-Fos. J Lipid Res. 2012;53:2355-63.*
87. *Perrin-Cocon L, Diaz O, Andru P, et al. Modified lipoproteins provide lipids that modulate dendritic cell immune function. Biochimie. 2013;95:103-8.*
88. *Perrin-Cocon L, Coutant F, Agaoglu S. Oxidized low-density lipoprotein promotes mature dendritic cell transition from differentiating monocyte. J Immunol. 2001;167:3785-91.*

89. Alderman CJ, Bunyard PR, Chain BM. Effects of oxidised low density lipoprotein on dendritic cells: a possible immunoregulatory component of the atherogenic micro-environment? *Cardiovasc Res.* 2002;55:806-19.
90. Zaguri R, Verbovetski I, Atallah M. 'Danger' effect of low-density lipoprotein (LDL) and oxidized LDL on human immature dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 2007;149:543-52.
91. Cao W, Bobryshev YV, Lord RSA. Dendritic cells in the arterial wall express C1q: potential significance in atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2003;60:175-86.
92. Castellano G, Wolman AM, Schena FP, et al. Dendritic cells and complement: at the cross road of innate and adaptive immunity. *Mol Immunol.* 2004;41:133-40.
93. Kis Z, Pallinger E, Endresz V. The interactions between human dendritic cells and microbes; possible clinical applications of dendritic cells. *Inflamm Res.* 2004;53:413-23.
94. Bobryshev YV, Cao W, Poon MC, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* (Chlamydia pneumonia) in dendritic cells in atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis.* 2004;173:185-95.
95. Yilmaz A, Lochno M, Traeg F, et al. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques. *Atherosclerosis.* 2004;176:101-10.
96. Yilmaz A, Lipfert B, Cicha I, et al. Accumulation of immune cells and high expression of chemokines/chemokine receptors in the upstream shoulder of atherosclerotic carotid plaques. *Exp Mol Pathol.* 2007;82:245-55.
97. Bobryshev YV, Lord RSA. Co-accumulation of dendritic cells and natural killer T cells within rupture-prone regions in human atherosclerotic plaques. *J Histochem Cytochem.* 2005;53:781-5.
98. Van Vrii EA, Hoymans VY, Bult H, et al. Decreased number of circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Coron Arter Dis.* 2006;13:243-8.
99. Yilmaz A, Weber J, Cicha I, et al. Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:70-80.
100. Doppeide JF, Sester U, Schlitt A, et al. Monocyte-derived dendritic cells of patients with coronary artery disease show an increased expression of costimulatory molecules CD40, CD80 and CD86 in vitro. *Coron Artery Dis.* 2007;18:523-31.
101. Erbel C, Sato K, Meyer FB, et al. Functional profile of activated dendritic cells in unstable atherosclerotic plaque. *Basic Res Cardiol.* 2007;102:123-32.
102. Ranjit S, Dazhu L. Potential role of dendritic cells for progression of atherosclerotic lesions. *Postgrad Med J.* 2006;82:573-5.
103. Ranjit S, Dazhu L, Qiantang Z. Differentiation of dendritic cells in monocyte cultures isolated from patients with unstable angina. *Int J Cardiol.* 2004;97:551-5.
104. Bobryshev YV, Babaei VR, Iwasa S, et al. Atherosclerotic lesions of apolipoprotein E deficient mice contain cells expressing S100 protein. *Atherosclerosis.* 1999;143:451-4.
105. Bobryshev YV, Taksir T, Lord RS, et al. Evidence that dendritic cells infiltrate atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Histol Histopathol.* 2001;16: 801-808.
106. Ozmen J, Bobryshev YV, Lord RS, et al. Identification of dendritic cells in aortic atherosclerotic lesions in rats with diet-induced hypercholesterolaemia. *Histol Histopathol.* 2002;17:223-37.
107. Jongstra-Bilen J, Haidari M, Zhu SN, et al. Low-grade chronic inflammation in regions of the normal mouse arterial intima predisposed to atherosclerosis. *J Exp Med.* 2006;203:2073-83.
108. Choi JH, Do Y, Cbeong C, et al. Identification of antigen-presenting dendritic cells in mouse aorta and cardiac valves. *J Exp Med.* 2009;206:497-505.
109. Gautier EL, Huby T, Saint-Charles F, et al. Conventional dendritic cells at the crossroads between immunity and cholesterol homeostasis in atherosclerosis. *Circulation.* 2009;119:2367-75.
110. Afeek A, Harats D, Roth A, et al. Evidence for the involvement of T cell costimulation through the B-7/CD28 pathway in atherosclerotic plaques from apolipoprotein E knockout mice. *Exp Mol Pathol.* 2004;76:219-23.
111. Shaposhnik Z, Wang X, Weinstein M, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates dendritic cell content of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:621-7.
112. Erbel C, Chen L, Bea F, et al. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice. *J Immunol.* 2009;183:8167-75.
113. Paulson KE, Zhu SN, Chen M, et al. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis. *Circ Res.* 2010;106:383-90.
114. Ludwig B, Freigang S, Jøggi M, et al. Linking immune-mediated arterial inflammation and cholesterol-induced atherosclerosis in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:12752-7.
115. Angeli V, Llodr6 J, Rong JX, et al. Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically alters dendritic cell mobilization. *Immunity.* 2004;21:561-74.
116. Packard RR, Maganto-Garcia E, Gotsman I, et al. CD11c(+) dendritic cells maintain antigen processing, presentation capabilities, and CD4(+) T-cell priming efficacy under hypercholesterolemic conditions associated with atherosclerosis. *Circ Res.* 2008;103:965-73.
117. Liu P, Yu YR, Spencer JA, et al. CX3CR1 deficiency impairs dendritic cell accumulation in arterial intima and reduces atherosclerotic burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:243-50.
118. Habets KL, van Puijvelde GH, van Duivenvoorde LM, et al. Vaccination using oxidized low-density lipoprotein-pulsed dendritic cells reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Cardiovasc Res.* 2010;85:622-30.
119. Hjerpe C, Jobansson D, Hermansson A, et al. Dendritic cells pulsed with malondialdehyde modified low density lipoprotein aggravate atherosclerosis in ApoE (-/-) mice. *Atherosclerosis.* 2010;209:436-41.
120. van Es T, van Puijvelde GH, Foks AC, et al. Vaccination against Foxp3(+) regulatory T cells aggravates atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010;209:74-80.

121. Choi JH, Cheong C, Dandamudi DB, et al. Flt3 signaling-dependent dendritic cells protect against atherosclerosis. *Immunity*. 2011;35:819-31.
122. Koltsova EK, Garcia Z, Chodaczek G, et al. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122:3114-26.
123. Subramanian M, Thorp E, Hansson GK, et al. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MYD88 signaling in DCs. *J Clin Invest*. 2013;123:179-88.
124. Timmerman JM, Levy R. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Annu Rev Med*. 1999;50:507-29.
125. de Jager SC, Kuiper J. Vaccination strategies in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106:796-803.
126. Mantbey HD, Zernecke A. Dendritic cells in atherosclerosis: functions in immune regulation and beyond. *Thromb Haemost*. 2011;106:772-8.
127. Chyu KY, Nilsson J, Shab PK. Immune mechanisms in atherosclerosis and potential for an atherosclerosis vaccine. *Discov Med*. 2011;11:403-12.
128. Klingenberg R, Hansson GK. Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies. *Eur Heart J*. 2009;30:2838-44.
129. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38.
130. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317-25.
131. Geng YJ, Jonasson L. Linking immunity to atherosclerosis: implications for vascular pharmacology - a tribute to Guran K. Hansson. *Vascul Pharmacol*. 2012;56:29-33.
132. Nilsson J, Bjurkbacka H, Fredrikson GN. Apolipoprotein B100 autoimmunity and atherosclerosis - disease mechanisms and therapeutic potential. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23:422-8.
133. Benko S, Magyarics Z, Szabo A. Dendritic cell subtypes as primary targets of vaccines: the emerging role and cross-talk of pattern recognition receptors. *Biol Chem*. 2008;389:469-85.
134. Chyu KY, Nilsson J, Shab PK. Immunization for atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9:104-9.
135. Bobryshev YV. Can dendritic cells be exploited for therapeutic intervention in atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2001;154:511-2.
136. Gong J, Koido S, Calderwood SK. Cell fusion: from hybridoma to dendritic cell-based vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:1055-68.
137. Melief CJ. Cancer immunotherapy by dendritic cells. *Immunity*. 2008;29:372-83.
138. Avigan D, Rosenblatt J, Kufe D. Dendritic/tumor fusion cells as cancer vaccines. *Semin Oncol*. 2012;39:287-95.
139. Yamanaka R, Kajiwara K. Dendritic cell vaccines. *Adv Exp Med Biol*. 2012;746:187-200.
140. Arce F, Breckpot K, Collins M, et al. Targeting lentiviral vectors for cancer immunotherapy. *Curr Cancer Ther Rev*. 2011;7:248-60.
141. Hanke N, Alizadeh D, Katsanis E, et al. Dendritic cell tumor killing activity and its potential applications in cancer immunotherapy. *Crit Rev Immunol*. 2013;33:1-21.
142. Hermansson A, Johansson DK, Ketelbuth DF, et al. Immunotherapy with tolerogenic apolipoprotein B-100-loaded dendritic cells attenuates atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation*. 2011;123:1083-91.