



утвержденным, удобным в использовании и перспективным инструментом.

Мнение врачей в отношении использования ВАШ в качестве инструмента контроля за симптомами АР и для определения уровня контроля за АР, неизвестно.

307 добровольно отобранных врачей, посещающих ежегодную научную конференцию Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ), провели статистическое исследование.

Делегаты ответили на вопросы по количеству пациентов с АР в неделю, посетивших их в течение сезона, по методам контроля и оценке пользы ВАШ в качестве метода оценки контроля, оценивали соотношение пациентов с хорошим, частичным и неконтролируемым АР. Было проанализировано 257 вопросников.

Делегаты конференции сообщили о 46,8 пациентов с АР в неделю [стандартное отклонение (SD) 68,5] в течение сезона. 38,7 % (SD 24,0)

пациентов были с хорошо контролируемым АР (симптомов АР не отмечалось), 34,2 % (SD 20,2) с частично контролируемым АР (отмечались некоторые признаки АР) и 20,0 % (SD 16,34) из них – с неконтролируемым течением (симптомы АР среднетяжелого/тяжелого течения) несмотря на проводимое лечение [неизвестный остаток (7,1 %)]. Однако контроль за АР был оценен во многих отношениях, включая тяжесть симптома (74 %), частоту дневных и ночных симптомов (67 %), снижение активности (57 %), контроль функции дыхания (носовой и/или легочной функции, 40 %) и уровень обострений АР (50 %). 91 % делегатов оценили простоту использования ВАШ с целью контроля за симптомами АР.

Большая часть пациентов с АР имели неконтролируемое или частично контролируемое течение АР даже на фоне проводимой терапии. Они признали ВАШ полезным методом контроля за АР.

O.P.

Дендритные клетки кожи

Е.А. Грищенко

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Skin dendritic cells

E.A. Grishchenko

The two main populations of dendritic cells (DCs) present in normal human skin are epidermal Langerhans' cells (LCs) and dermal DCs. DCs are without a doubt important key skin cells that connect information from the environment with the innate and adaptive immune system. Their function is decisive for the initiation and inhibition of immune responses, and therefore they play a central role for both the healthy and diseased states of the skin. The significant contribution of skin DCs to pathogenesis of the atopic dermatitis (AD), allergic, irritant contact dermatitis, psoriasis makes these cells important therapeutic targets.

ВВЕДЕНИЕ

Дендритные клетки (DCs) являются важнейшими клетками кожи, соединяющими информацию окружающей среды с врожденной и адаптив-

ной иммунной системой [1]. DCs кожи являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК) [2] и обеспечивают развитие иммунного ответа к микроорганизмам, вакцинам, опухолям, аутоантигенам, аллергенам [3].

В последние годы наши знания о DCs в организме человека быстро развиваются. Совокупность кожных DCs оказалась сложной и динамичной составляющей иммунной системы кожи. Вначале предполагалось, что DCs кожи представлены исключительно эпидермальными клетками Лангерганса (LCs), однако последующие исследования показали, что дерма также содержит различные DCs [4].

Итак, основными популяциями DCs кожи являются эпидермальные LCs и дермальные DCs [2].

КЛЕТКИ ЛАНГЕРГАНСА

Будучи студентом-медиком, в 1868 году Paul Langerhans обнаружил в эпидермисе DCs [2].





Тогда они были ошибочно приняты за нервные клетки. Более ста лет LCs были практически забыты, пока, наконец, не выяснилось, что они являются представителями DCs [5]. Установление наличия на эпидермальных LCs МНС-II, рецепторов Fc и C3 подтвердило их принадлежность к иммунным клеткам и способствовало использованию кожи человека в качестве удобного материала для изучения тканевых DCs [3].

LCs располагаются равномерно по всему эпидермису [2] и составляют около 2–3% эпидермальных клеток [6].

Как правило, LCs характеризуются экспрессией CD1a и наличием уникальных цитоплазматических органелл – гранул Бирбека. С-тип лектина лангерин (CD207) отвечает за формирование гранул Бирбека и, таким образом, является ключевым маркером LCs [2]. Также лангерин экспрессируется некоторыми дермальными DCs [6].

В последние годы исследования онтогенеза LCs достигли значительных успехов, и мы начали понимать, как предшественники LCs поступают в эпидермис во время эмбриогенеза и что в течение первых нескольких дней или недель после рождения за счет активной пролиферации они образуют в эпидермисе целую сеть [5].

Недавние исследования на мышах показали, что сеть LCs в эпидермисе устанавливается независимо от гемопоэтических стволовых клеток и является производной фетальных клеток-предшественников, которые способны к самообновлению путем пролиферации [4].

LCs имеют костномозговое происхождение, что подтверждается экспрессией ими CD45. Было установлено, что предшественники LCs костномозгового происхождения, экспрессирующие CLA, транспортируются с периферической кровью в эпидермис через дерму. Другие исследования показали, что в норме в дерме при отсутствии воспаления располагаются резидентные кожные предшественники LCs. Они экспрессируют лангерин и CD14, и их конечная миграция в супрабазальный слой эпидермиса, вероятнее всего, контролируется CXCL14, вырабатываемым кератиноцитами. Кроме того предполагается, что для миграции предшественников LCs через дермально-эпидермальный барьер необходимо наличие TGF- β_1 и CCL20 [2].

Конечная дифференцировка предшественников LCs зависит от наличия определенной совокупности цитокинов в эпидермисе. Такие цитокины кожи, как GM-CSF, IL-15 и TGF- β_1 , способствуют формированию в эпидермисе незрелых LCs [2].

Циркуляция предшественников LCs может играть важную роль в восполнении пула данных клеток при воспалении [2].

В одном из исследований было показано, что после однократного воздействия ультрафиолетового излучения в течение нескольких дней популяция LCs истощается и может быть восстановлена за счет циркулирующих моноцитов. Для изучения динамических изменений в коже человека под действием ультрафиолетового излучения в одном из исследований когорты из 29 здоровых добровольцев подвергалась воздействию клинически значимой дозы, после чего были проанализированы последовательные биопсии эпидермиса в отношении изменений со стороны лейкоцитов и DCs. Индуцированное ультрафиолетом истощение CD1a^{high} LCs было компенсировано путем последовательного привлечения различных эпидермальных лейкоцитов. Поначалу в кожу мигрировали CD14⁺ моноциты, затем две популяции воспалительных DCs, которые могут представлять предшественников LCs. Появление данных CD1a^{low}CD207⁻ и CD1a^{low}CD207⁺ DCs в коже отмечалось в первый и четвертый дни после воздействия ультрафиолета, соответственно, и они характеризовались способностью активировать Т-клетки, аналогично LCs. Авторы данного исследования пришли к выводу, что привлечение моноцитов и воспалительных DCs является проявлением физиологического ответа эпидермиса с целью устранения индуцированного ультрафиолетом истощения популяции LCs [7].

Итак, определены два типа LCs (коротко- и долгоживущие), восполняющие популяцию данных клеток. Было показано, что в стабильном состоянии восполнение пула LCs осуществляется за счет резидентных долгоживущих предшественников, заселяющих кожу во время эмбрионального периода. Данные клетки имеют костномозговое происхождение и критически зависимы от фактора транскрипции Id2. При воспалении из Gr-1^{hi} моноцитарных предшественников образуются





короткоживущие LCs, и данный процесс не зависит от Id2 [6].

In vitro LCs можно культивировать из клеток, полученных из пуповинной крови, или клеток костномозгового происхождения. CD34+ гемопоэтические клетки-предшественники в процессе дифференцировки в присутствии комбинации цитокинов TGF- β_1 , GM-CSF и TNF- α приобретают черты LCs. Кроме того, несколько типов клеток, происходящих из крови, могут дифференцироваться в клетки, подобные LCs [2].

Цитокин TGF- β_1 играет важнейшую роль в дифференцировке LCs. При отсутствии TGF- β_1 культивируемые *in vitro* LCs характеризуются нехваткой гранул Бирбека, в то время как другие характеристики DCs (например, экспрессия CD1a и лангерина) могут быть сохранены [2].

ДЕРМАЛЬНЫЕ DCs

Дерма представлена большим разнообразием клеток, включая фибробласты, макрофаги, тучные клетки, Т-клетки и дермальные DCs. Дермальные DCs локализуются на уровне капилляров и в более высокой части сетчатого слоя дермы [2].

Число резидентных Т-клеток в коже здорового взрослого человека составляет 10–20 млрд и включает популяции хелперов, цитотоксических и регуляторных лимфоцитов, готовых отвечать на окружающие антигены [8].

В 1993 году было замечено, что дермальные миелоидные DCs, отличающиеся от эпидермальных LCs, спонтанно мигрировали из кожи *ex vivo*. Анализ мигрировавших клеток установил две популяции дермальных DCs, характеризующихся экспрессией CD1a и CD14. Однако анализ дермы человека *in situ* установил наличие CD1c+ DCs (также экспрессирующих CD1a) и FXIIIa+CD14+CD163+ дермальных макрофагов. Озадачивающее наблюдение двух популяций миелоидных DCs среди клеток, спонтанно мигрировавших из кожи, и идентификация только одной популяции клеток *in situ* было объяснено перекрытием антигенного профиля CD14+ DCs с дермальными макрофагами. Недавний анализ показал, что дермальные CD14+ DCs являются клетками моноцитарного происхождения, которые транскрипционно схожи с FXIIIa+ макрофагами [3].

В дополнение к CD1c+ DCs и CD14+ DCs, в коже и других периферических тканях недавно были обнаружены CD141hi DCs. Помимо экспрессии на CD141hi DCs, CD141 также экспрессируется на CD14+ DCs и CD1c+ DCs. Важным отличием CD141hi DCs от других популяций DCs является отсутствие экспрессии CD14 и слабая экспрессия CD11c [3].

Развитие дермальных DCs напрямую зависит от циркулирующих моноцитов и/или DCs или предшественников, происходящих из гемопоэтических стволовых клеток [3].

In vitro дермальные DCs могут быть получены из CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников или CD14+ циркулирующих моноцитов с помощью цитокинового «коктейля». Любые комбинации IL-3, TNF- α , IL-13 или IL-4 с GM-CSF способствуют образованию дермальных DCs. Присутствие же TGF- β_1 в среде цитокинов ингибирует развитие дермальных DCs и стимулирует дифференцировку предшественников DCs в LCs [2].

Плазмоцитоидные DCs (pDCs) редко встречаются в здоровой коже, но могут мигрировать туда во время воспаления [4]. pDCs являются профессиональными IFN-продуцирующими клетками, и их ответы на вирусные антигены важны для эффективной защиты организма от вирусных инфекций [9].

МИГРАЦИЯ DCs КОЖИ

Миграция DCs кожи является одним из первых шагов в инициации иммунного ответа. Контакт кожи с антигенами, как известно, стимулирует различные эпидермальные цитокины (включая IL-6, TNF- α , GM-CSF, CXCL2/CXCL3), среди которых для миграции DCs большое значение имеют IL-1 β и TNF- α [2].

Независимо от стимула (контакт кожи с аллергенами, патогенами или травма), лишь до 30% эпидермальных LCs у мышей мигрируют из кожи. Возможно, что данные резидентные LCs выполняют функцию «охраны» кожи от последующих воздействий антигенов. Удержание LCs может быть связано с быстрой выработкой негативных регуляторов миграции LCs, таких как IL-4, IL-10 и TGF- β_1 . IL-10 и TGF- β_1 индуцируют экспрессию CCR6, что также способствует удержанию LCs в эпидермисе. TGF- β_1 ингибирует миграцию DCs





путем ингибирования экспрессии CCR7 и усиления экспрессии CD324 [2].

Различия между LCs и дермальными DCs по способности к миграции после кожного воздействия сенсibilизирующих антигенов показаны у мышей. Исследования продемонстрировали, что при воздействии на кожу флуоресцентного красителя миграция дермальных DCs предшествует миграции LCs. Это может быть связано с тем, что LCs требуется больше времени для достижения афферентных лимфатических узлов, так как в первую очередь им необходимо отделиться от рядом расположенных кератиноцитов. Интересно, что в Т-клеточной зоне дермальные DCs располагаются во внешнем паракортикальном слое непосредственно под В-клеточными фолликулами, тогда как LCs находятся во внутреннем, богатом Т-клетками паракортикальном слое [2].

Различия в миграции между LCs и дермальными DCs может быть связано с экспрессией различных рецепторов. Было высказано предположение, что важную роль играет экспрессия CCR7. Генерируемые *in vitro* дермальные DCs характеризуются слабой экспрессией CCR7, тогда как LCs, напротив, экспрессируют CCR7 в большом количестве. Данный факт может объяснить миграцию LCs, а не дермальных DCs, в богатые Т-клетками зоны лимфатических узлов [2].

СОЗРЕВАНИЕ DCs КОЖИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С Т-КЛЕТКАМИ

После контакта с антигеном незрелые DCs захватывают его, используя различные механизмы. Многие из этих механизмов (например, за счет $\alpha\upsilon\beta 5$ -интегринов или CD36) также могут быть использованы для поглощения аутоантигенов. После поглощения антигена созревание DCs ассоциировано с несколькими скоординированными событиями: потеря рецепторов для эндоцитоза/фагоцитоза, усиление активности костимулирующих молекул (например, CD80 и CD86), изменение морфологии и увеличение экспрессии MHC-II [2].

Функционально зрелые DCs накапливаются в Т-клеточной зоне лимфоидной ткани. Условия паракортикальной зоны являются оптимальными для представления антигена зрелыми DCs наивным Т-клеткам, которые специфически распознают комплексы антиген-молекула MHC.

Дендритная морфология значительно облегчает многочисленные контакты DCs с другими клетками, приводя к активации антиген-специфических Т-клеток [2].

LCs человека рассматриваются в качестве наиболее мощной популяции DCs, способных *in vitro* индуцировать дифференцировку и поляризацию наивных CD4⁺ Т-клеток в сторону Th2-, Th17-либо Th22-клеток. Кроме того, LCs человека также способны примировать наивные CD8⁺ Т-клетки [8].

В одном из исследований была показана способность LCs приводить к существенному увеличению популяции фолликулярных Th-клеток, что сопровождалось активацией В-клеток, формированием герминативных центров и усилением гуморального иммунного ответа. Индукция фолликулярных Th-клеток не ограничивалась клетками Лангерганса, а также возникала в ответ на презентацию антигена дермальными CD103⁺ DCs. Но CD103⁺ DCs были менее эффективны в индукции герминативных центров В-клеток и гуморального иммунного ответа [10].

Большинство исследований изучали способность дермальных DCs и LCs стимулировать наивные Т-клетки – процесс, который развивается только после того, как DCs или LCs оставили кожу, мигрировали через афферентные лимфатические сосуды и в конечном итоге поступили в Т-клеточные зоны дренирующей кожу лимфатических узлов. Однако кожные DCs способны презентовать антиген резидентным Т-клеткам памяти кожи. Данный процесс может развиваться сразу же после вторжения патогена в кожу и не требует миграции клеток из крови. Учитывая соответствующее месторасположение, резидентные DCs кожи с большей долей вероятности будут сталкиваться с резидентными Т-клетками кожи, нежели с наивными Т-клетками в лимфатических узлах [8].

Активация поверхностных молекул (CD40, CD80, CD83, CD86 и MHC-II) при созревании DCs может быть предотвращена за счет специфических ингибиторов киназ, например, ингибитора p38 MAPK [2].

Незрелые DCs в высокой степени экспрессируют рецепторы, способные специфически распознавать определенные структуры патогенов – патоген-ассоциированные молекулярные паттер-





ны (PAMPs). Эти PAMPs являются лигандами для TLRs на АПК [2].

Аналогичным образом, как PAMPs бактерий и вирусов, контактные сенсибилизаторы могут активировать DCs за счет каскада сигналов, усиления влияния костимулирующих молекул и продукции цитокинов [2].

p38 MAPK считается важнейшим «игроком» в иницировании контактной гиперчувствительности. *In vitro* воздействие на DCs аллергенов динитрохлорбензола и никеля приводило к активации и транслокации p38 MAPK и, в конечном счете, к усилению активности CD80, CD83 и CD86 [2].

DCS КОЖИ И ИНДУКЦИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Недавно функция LCs стала более спорной: согласно данным ряда исследований, их истинная роль заключается не в иммуностимуляции (хотя LCs также выполняют и данную функцию), а в иммунорегуляции. Исследования, проведенные на трансгенных мышах, показали значение LCs для индукции толерантности. В моделях мышей было установлено, что LCs способны ослаблять воспаление и опосредовать развитие толерантности, особенно при реакциях контактной гиперчувствительности [8].

В одном из исследований как *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что в норме эпидермальные LCs селективно и специфически индуцируют активацию и пролиферацию резидентных Treg-клеток кожи, составляющих 5–10% от общего объема резидентных T-клеток кожи и способных подавлять пролиферацию и продукцию цитокинов эффекторными T-клетками. Иммуногистохимический и FACS анализ нормальной человеческой кожи показал, что резидентные Treg-клетки памяти кожи преимущественно располагаются рядом с клетками Лангерганса [8].

При воспалении кожи число резидентных Treg-клеток памяти у человека может локально увеличиваться, оказывая тормозящее действие на воспаление в периферических тканях. Было показано, что глюкокортикостероиды могут индуцировать пролиферацию Treg-клеток в коже у человека [8].

LCs способны поддерживать состояние толерантности за счет экспрессии ICOS-L или иммунорегуляторного фермента индоламин-2,3-диок-

сигеназы. В отсутствие соответствующих костимулирующих сигналов наивные T-клетки могут пребывать в состоянии анергии, что зачастую связано со снижением активности T-клеточных рецепторов на CD4+ или CD8+ клетках [2].

Механизмы, предотвращающие вредоносный T-клеточный ответ против бактерий-комменсалов кожи, не до конца понятны. Используя DCs моноцитарного и кожного происхождения, в одном из исследований было продемонстрировано, что эпидермальные LCs обладают слабой способностью к интернализации бактерий в связи с низкой экспрессией FcγRIIa. Кроме того, LCs продемонстрировали ограниченные способности к процессингу и MHC-II-презентации бактериальных антигенов в результате пониженной экспрессии молекул, вовлеченных в данные процессы. В результате LCs слабо стимулировали CD4+ T-клетки памяти и неэффективно индуцировали образование специфических к бактериям эффекторных CD4+ T-клеток из наивных T-клеток. Однако они инициировали образование FoxP3+CD4+ Treg-клеток, способных подавлять пролиферацию аутологичных T-клеток, специфических для тех же бактерий. В противоположность этому, дермальные DCs, располагающиеся в более глубоком дермальном слое кожи, эффективно презентировали бактериальные антигены и мощно индуцировали ответы наивных и CD4+ T-клеток памяти против бактерий. Таким образом, было показано, что LCs формируют уникальную популяцию DCs, способную поддерживать толерантность к бактериям-комменсалам кожи [11].

В присутствии же патогена LCs активируют и индуцируют пролиферацию эффекторных T-клеток памяти и сдерживают активацию Treg-клеток [8].

Полученные данные позволяют предположить, что в норме LCs кожи опосредуют толерантность к собственным антигенам, но в случае инфекции они также могут активировать развитие защитного иммунного ответа. Таким образом, их способность отрицательно или положительно изменять иммунный ответ зависит от сопутствующих условий [8].

ПОПУЛЯЦИИ DCS ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Популяции DCs и их фенотипические и функциональные характеристики непрерывно меняют-





ся в зависимости от тяжести воспаления кожи. Состав DCs кожи зависит от: резидентных DCs; DCs, активно привлекаемых в кожу при развитии воспаления; миграции DCs в лимфатические узлы после захвата антигена; истощения популяций DCs и привлечения отдельных популяций DCs с помощью терапевтических агентов [1].

Несмотря на то, что при воспалении в коже содержится повышенное число DCs, точное происхождение привлекаемых в кожу DCs остается неясным [3].

На моделях животных показано, что воспаление сопровождается накоплением в тканях DCs моноцитарного происхождения. Данные ДК продуцируют TNF- α и iNOS и называются TipDCs [3].

В мышинных инфекционных моделях было показано, что воспалительные DCs способствуют иммунным реакциям. В мышинной модели инфекции, вызванной *L. Monocytogenes*, TipDCs продемонстрировали способность к аллостимуляции, но не являлись обязательными для примирования CD4 и CD8 Т-клеток *in vivo*. Их роль в защите от бактерий объяснялась выработкой TNF и iNOS. Тем не менее в мышинной модели кожного лейшманиоза воспалительные DCs примировали наивные Т-клетки и *in vivo* способствовали Th1-обусловленной защите против патогенов [3].

Воспалительные ДК могут формировать адаптивный иммунитет *in situ* за счет активации тканевых резидентных эффекторных Т-клеток памяти [3].

Рассмотрим некоторые особенности DCs при таких заболеваниях, как атопический дерматит (АД), аллергический и ирритантный контактный дерматит и псориаз.

DCS КОЖИ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

В последнее время множество исследований сосредоточено на изучении генетических и иммунологических механизмов, приводящих к манифестации АД. Среди комплекса различных факторов DCs отводится важнейшая роль в патогенезе АД [1].

АД сопровождается значительной инфильтрацией кожи Т-клетками и DCs [12].

В эпидермисе здоровой кожи пациентов с АД преобладают CD1a⁺Fc ϵ RI⁺ LCs, экспрессирующие маркер лангерин (CD207) [1]. Миелоидные

DCs, обнаруживаемые при АД в эпидермисе, называются воспалительными DCs эпидермиса (IDECs). IDECs отличаются от резидентных LCs слабой экспрессией CD1a и отсутствием гранул Бирбека [3]. Среди прочих поверхностных маркеров IDECs экспрессируют маннозный рецептор/CD206, CD1b и, в дополнение к высокоаффинному (Fc ϵ RI), низкоаффинный рецептор к IgE (Fc ϵ RII/CD23) [1].

Вероятнее всего, IDECs мигрируют из дермы или являются клетками-предшественниками из крови. Появление IDECs сопровождается развитием клинически видимых экзематозных поражений кожи различной степени тяжести. Последовательные биопсии кожи до и после воздействия аллергенов с помощью патч-теста установили повышенную экспрессию Fc ϵ RI эпидермальными DCs, быстрый приток IDECs в эпидермис и снижение числа LCs в эпидермисе. После топического лечения АД число эпидермальных DCs значительно уменьшалось [1].

В дерме пораженной кожи пациентов с АД были обнаружены популяции воспалительных DCs. Дерма включает BDCA1⁺/CD1c⁺/Fc ϵ RI⁺ DCs и небольшое число CD1a⁺/Fc ϵ RI⁺/CD207⁺ DCs. Около половины CD1c⁺ клеток также экспрессирует CD1a и хемокиновый рецептор CCR7, что необходимо для миграции DCs в лимфатические узлы [1].

Fc ϵ RI⁺/CD123⁺/BDCA2⁺ pDCs практически отсутствуют в эпидермисе пациентов с АД, но поступают в дерму в ответ на воздействие аллергена [1].

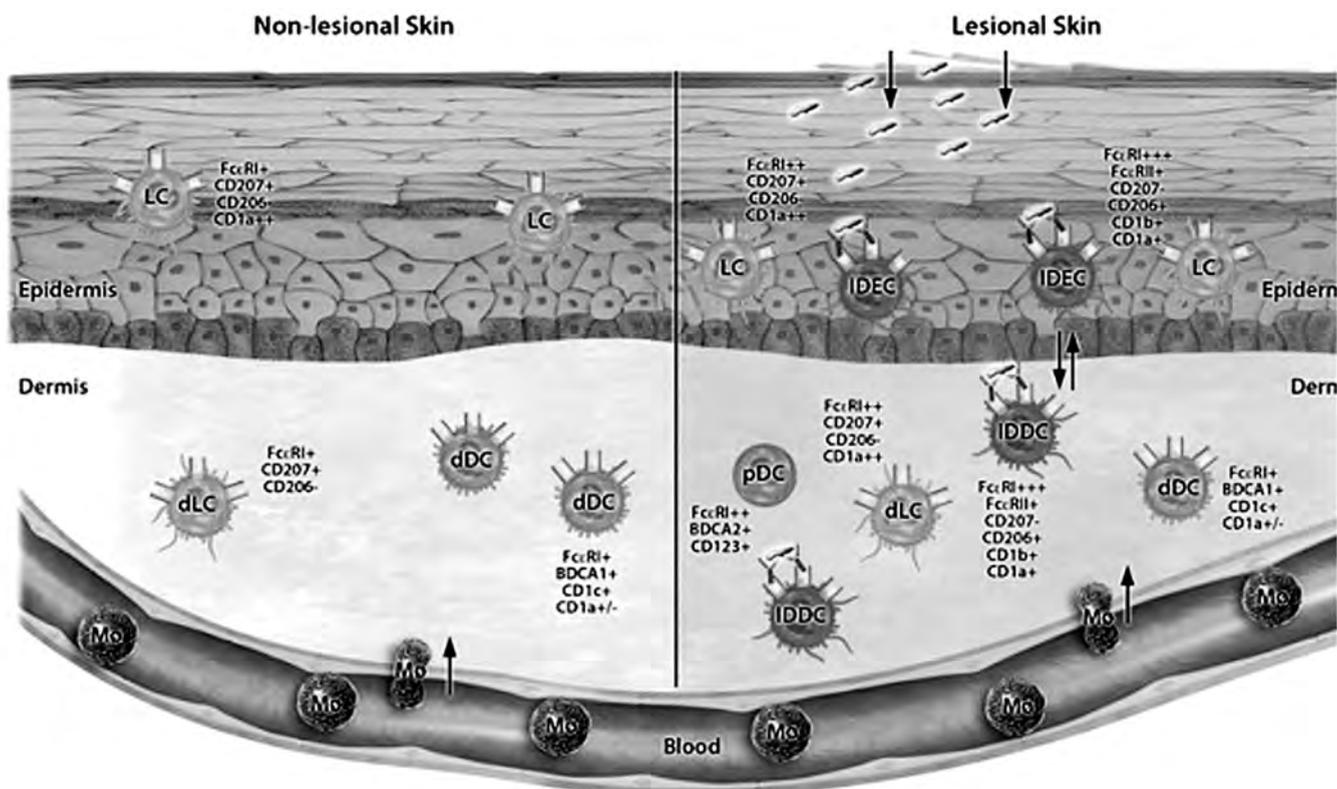
У пациентов с АД популяции DCs пораженной кожи (в частности, CD11c⁺ DCs, CD1a⁺ DCs, IDECs) рассматриваются в качестве биомаркеров, коррелирующих с активностью заболевания [12].

Наличие Fc ϵ RI является характерной особенностью DCs кожи пациентов с АД [1]. Несколько популяций DCs, имеющих рецептор Fc ϵ RI, были обнаружены в эпидермисе и дерме здоровой и пораженной кожи пациентов с АД (рисунок 1) [1].

В отличие от тучных клеток и базофилов, где Fc ϵ RI имеет тетрамерную структуру, данный рецептор на LCs состоит из α -цепи, которая связывает IgE, и димера γ -цепи, при этом классическая β -цепь отсутствует. Для презента-



Рисунок 1. Схематическое изображение популяций DCs здоровой и пораженной кожи пациентов с АД



LCs преобладают в эпидермисе здоровой кожи, небольшое число их также располагается в дерме. Основная популяция дермы – дермальные DCs. В пораженной коже пациентов с АД данные клетки дополняются популяциями воспалительных DCs эпидермиса и дермы, а также pDCs дермы. dLC – дермальные лангерин-позитивные DCs; IDDC – воспалительные дермальные DCs; Mo – моноциты [1].

ции Th2-клеткам поступающие в кожу аллергены связываются молекулами IgE, расположенными на FcεRI LCs [9]. Презентация антигена, опосредованная IgE, фиксированным на FcεRI эпидермальных DCs, является важнейшим аспектом патогенеза АД [13]. Клиническая значимость данных рецепторов подтверждается наблюдением, что наличие FcεRI-экспрессирующих LCs, несущих молекулы IgE, необходимо для инициации развития экзематозных поражений кожи при воздействии аэроаллергенов на здоровую кожу пациентов с АД [9].

В исследованиях было показано, что по сравнению с псориазом, контактным дерматитом и красной волчанкой число pDCs у пациентов с АД снижено [9]. Считается, что данная особенность способствует повышенной восприимчивости пациентов с АД к генерализованным вирусным инфекциям кожи. Кроме того, почти полное отсутствие pDCs в эпидермисе и снижение высвобождения ими IFN I типа (IFN-α и IFN-β) после FcεRI-опо-

средованного воздействия аллергенов может способствовать дальнейшему сохранению низкого уровня IFN I типа в коже и преобладанию Th2-цитокинов. Полагают, что Th2-цитокины и IL-10, присутствующие в коже пациентов с АД, в свою очередь частично ответственны за относительно небольшое число pDCs, поскольку предполагается, что данные цитокины способствуют их гибели [1].

Эксперименты *in vitro* с моноцитами и Th-клетками показали, что Th2-клетки и вырабатываемые ими факторы способствуют образованию из моноцитов человека DCs с чертами, свойственными DCs, присутствующим в пораженной коже пациентов с АД. Кроме того, DCs, образующиеся в присутствии Th2-клеток, поддерживают выработку последними Th2-цитокинов, что указывает на обратную связь между популяцией DCs и типом Th-клеток в микроокружении. *In vivo* это может приводить к усилению специфических для заболевания Th-ответов [1].

При развитии экземы изменения популяций DCs в эпидермисе и дерме зависят от вида и уровня хемокинов, вырабатываемых в ответ на воздействие аллергенов. Выработка ДК и другими клетками кожи таких хемокинов, как CCL17, CCL18 и CCL22, может регулировать популяции Th-клеток, поступающие в кожу. Было показано, что характерной особенностью дермальных pDCs у пациентов с АД является способность к высвобождению большого количества CCL22. CCL22 связывается с хемокиновым рецептором CCR4 и у пациентов с АД играет важную роль в привлечении Th2-клеток в кожу [1]. CCL17 и CCL18 также способствуют поступлению в ткани Th2-лимфоцитов. Все эти хемокины были обнаружены в миелоидных DCs и LCs кожи при АД [3].

In vitro было показано, что DCs кожи пациентов с АД и псориазом способны индуцировать любые виды Т-клеточного ответа. Это означает, что микроокружение и стимулы, специфично активирующие DCs кожи при определенном заболевании, влияют на характер Th-ответа и, таким образом, могут вызывать характерные для заболевания иммунные реакции [1].

ЗНАЧЕНИЕ DCs ДЛЯ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Тесная и сложная взаимосвязь дисфункции кожного барьера и DCs кожи выступает в качестве одного из причинных факторов АД [1].

Верхняя часть механического барьера кожи включает роговой и зернистый слои. Плотные контакты в роговом слое представлены трансмембранными белками, к которым относятся белки семейства клаудинов. В коже пациентов с АД было обнаружено уменьшение содержания клаудина-1. Это особенно важно с иммунологической точки зрения, поскольку DCs кожи находятся в тесном сотрудничестве с плотными контактами, удлиняя свои дендриты для взаимодействия с кератиноцитами плотных контактов в ответ на активацию. Сложное взаимодействие дендритов DCs и кератиноцитов плотных контактов позволяет поглощать антиген при сохранении целостности кожного барьера. Следовательно, генетическая предрасположенность к дефициту плотных контактов может привести к нарушению функции DCs и функции кожного барьера и повысить риск проникновения антигенов в кожу пациентов с АД [1].

В одном из исследований было показано, что в эритематозных поражениях кожи у пациентов с АД число LCs, проникающих между плотными контактами, увеличивалось приблизительно в 5 раз, чего не наблюдалось в здоровой коже или при поражениях кожи у пациентов с вульгарным ихтиозом или псориазом. В противоположность этому было установлено, что IDECs локализуются в нижней части эпидермиса, и их дендриты располагаются горизонтально без проникновения между плотными контактами. В то время как лангерин аккумулировался на окончаниях дендритов активированных LCs, FcεRI был диффузно экспрессирован на поверхности LCs и IDECs в пораженной коже пациентов с АД. Полученные данные подчеркивают интересные различия между LCs и IDECs в эпидермисе пациентов с АД, где LCs, а не IDECs, располагают свои дендриты между плотными контактами (вероятно, для того, чтобы захватывать антигены за пределами барьера) и отличаются поляризованным распределением лангерина, но не FcεRI [14].

Очередной вклад DCs в поддержание функции кожного барьера вытекает из способности эпидермальных LCs и дермальных DCs *in vitro* индуцировать образование из наивных Т-клеток, а также Т-клеток периферической крови CD4+ Т-клеток, продуцирующих IL-22. Вероятно, что IL-6 и TNF-α, продуцируемые зрелыми DCs, могут способствовать образованию Th22-клеток. Показано, что в эпидермисе пораженной кожи пациентов с АД присутствуют CD4+ и CD8+ Th22-клетки. Напротив, Th17-клетки представлены в небольшом количестве. Поскольку IL-22 индуцирует гиперплазию и акантоз кератиноцитов и подавляет экспрессию таких белков, как инволюкрин и филаггрин, индукция Th22-лимфоцитов за счет DCs может непосредственно влиять на дисфункцию кожного барьера у пациентов с АД [1].

Другой путь, с помощью которого DCs могут ухудшить функцию кожного барьера у пациентов с АД, связан с их способностью продуцировать IL-25. В коже пациентов с АД IL-25 продуцируется в большом количестве. Данный факт представляется важным, поскольку IL-25 не только усиливает Th2-ответ и выработку цитокинов, но и глубоко подавляет синтез филаггрина кератиноцитами *in vitro* [1].



ПОВЫШЕННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ DCs КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Частая активация и стимуляция DCs является результатом воздействия широкого спектра антигенов, находящихся в окружении DCs, вследствие дисфункции кожного барьера, повторяющегося механического повреждения посредством расчесывания кожи и большого числа микроорганизмов, которые колонизируют кожу пациентов с АД. Среди провоцирующих факторов можно выделить энтеротоксин *Staphylococcus aureus*, аллергены, компоненты *Malassezia sympodialis* и другие. Кроме того, поглощению антигенов в большом количестве способствуют специфические рецепторы, такие как FcεRI и лектиновые рецепторы С-типа, экспрессируемые DCs кожи пациентов с АД [1].

Одним из важных стимуляторов DCs кожи у пациентов с АД является TSLP, который в большом количестве экспрессируется кератиноцитами пораженной и здоровой кожи [1, 3]. Дисфункция кожного барьера и наличие таких провоспалительных цитокинов, как IL-1β, TNF-α, IL-4 и IL-13, способны индуцировать экспрессию TSLP в коже пациентов с АД [1].

In vitro активация эпидермальных LCs с помощью TSLP приводит к усилению экспрессии MHC-II и CD86 и увеличению продукции хемокинов, привлекающих Th2-клетки. Кроме того, после совместного культивирования Т-клеток с LCs, стимулированными TSLP, Т-лимфоциты в большом количестве продуцируют такие Th2-цитокины, как IL-4, IL-5, IL-13, и воспалительный цитокин TNF-α. Интересно, что DCs выступают не только в качестве клеток-мишеней для TSLP; так, в мышинных моделях было показано, что при определенных условиях (например, при стимуляции аллергенами клещей домашней пыли) DCs кожи также способны продуцировать TSLP [1].

У пациентов с АД отмечается значительная колонизация кожи *S. aureus*. Некоторые компоненты *S. aureus*, как, например, липотейхоевая кислота, у пациентов с АД могут способствовать воспалению кожи, опосредованному DCs [1].

CD9 и CD81, экспрессируемые DCs кожи у пациентов с АД, могут усиливать FcεRI-опосредованные сигналы и тем самым вносить свой вклад в силу и тип иммунного ответа, что может высту-

пать в качестве одного из факторов, усиливающих активацию DCs у пациентов с АД [1].

Не только тучные, но и другие клетки кожи способны высвободить гистамин в большом количестве. Поэтому иммуномодулирующее влияние гистамина на DCs, экспрессирующие гистаминовые рецепторы и связанные с этим потенциальные терапевтические воздействия, активно изучаются. За счет снижения способности DCs к высвобождению IL-12 и IL-27 гистамин способствует Th1-поляризации. В пораженной коже пациентов с АД показана экспрессия на IDECs рецептора H4R, на S1anDCs – 6-sulphoLacnac (s1an). S1anDCs присутствуют в периферической крови и характеризуются выраженной способностью продуцировать провоспалительные цитокины, такие как IL-12 или TNF-α. Стимуляция DCs с помощью агонистов H4R, а также ингибирование с помощью антагонистов H4R глубоко изменяет их функциональные свойства. Лечение путем применения антагонистов H4R ослабляет аллерген-специфические Т-клеточные ответы, опосредованные DCs. Таким образом, H4R-опосредованная стимуляция DCs может представлять важный пусковой фактор в патогенезе АД [1].

СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ DCs В КАЧЕСТВЕ ФАКТОРА ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

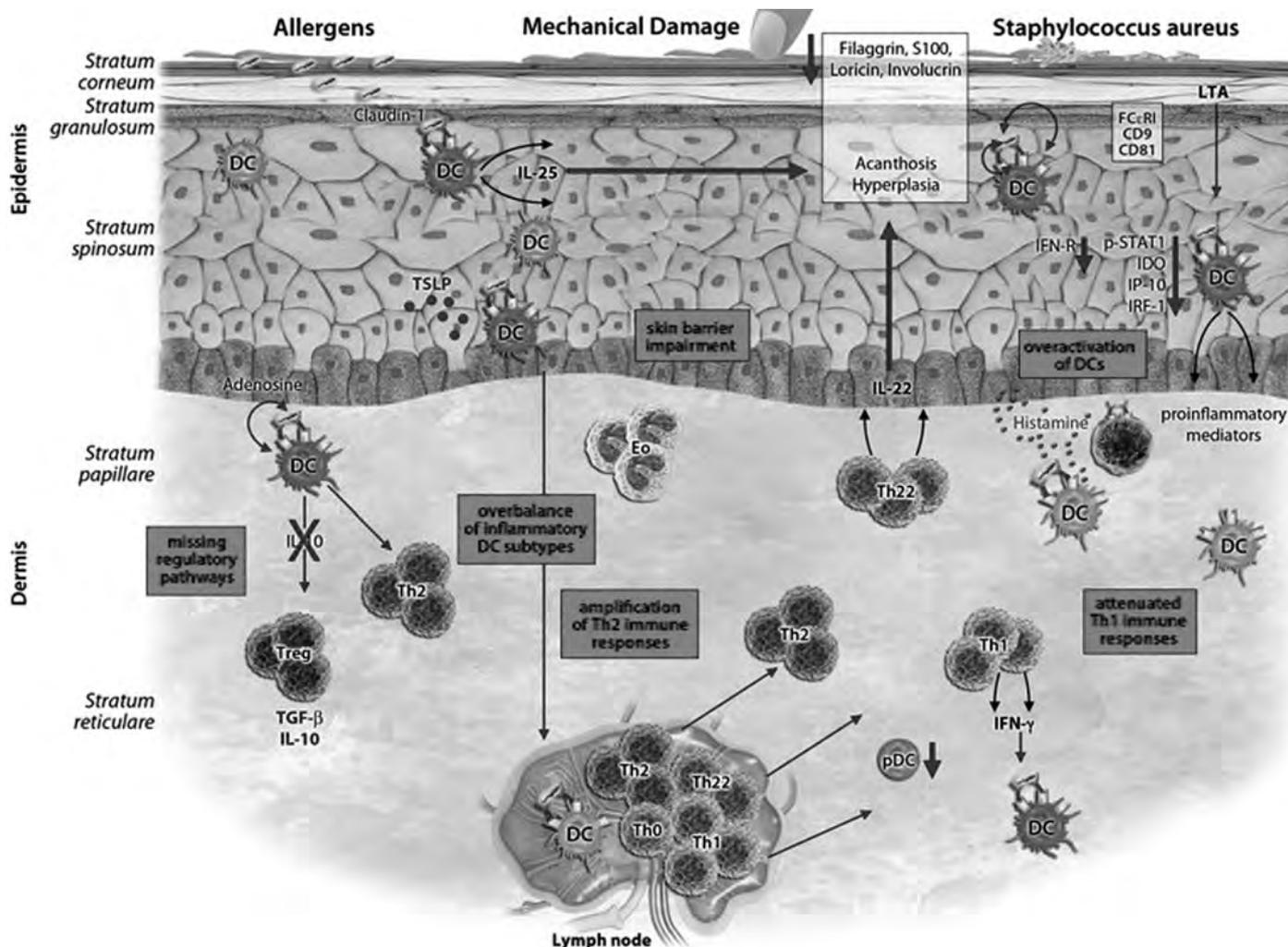
Патофизиологии АД способствуют механизмы, не только приводящие к повышенной стимуляции и активации DCs, но и к ослаблению иммунного ответа. У пациентов с АД было показано снижение экспрессии на DCs кожи рецепторов к IFN-γ, а также снижение реактивности DCs в ответ на действие IFN-γ [1].

Одновременное снижение IFN-γ-индукции и реактивности DCs у пациентов с АД может приводить к ослаблению Th1-иммунного ответа, который обычно выступает в качестве мощного «противовеса» для Th2-иммунного ответа [1].

Также, в дополнение к нарушению или ослаблению защитных иммунных реакций, у пациентов с АД может отмечаться недостаточность толерогенных реакций. В этой связи было показано, что некоторые компоненты пыльцы (например, аденозин) влияют на функцию DCs. Аденозин оказывает различное влияние на DCs пациентов без ато-



Рисунок 2. Основные функции DCs кожи у пациентов с АД



Механические повреждения и кожный барьер способствуют проникновению в верхние слои кожи аллергенов и микробных компонентов, которые вступают в контакт с DCs. TSLP-стимулированные DCs обеспечивают Th2-поляризацию, и происходит привлечение в кожу популяций воспалительных DCs, которые преобладают в эпидермисе и дерме. Кроме того, у пациентов с АД отмечается ослабление механизмов, противодействующих аллергическому воспалению кожи. Eo – эозинофилы, INF-R – рецептор к IFN-γ, IP-10 – интерферон-индуцируемый белок 10, Treg – регуляторные T-клетки [1].

пии и с атопией. У пациентов без атопии после инкубации DCs с аденозином наблюдалась усиленная индукция Treg-клеток в отличие от пациентов с атопией, у которых, напротив, отмечалась выраженная индукция Th2-клеток [1].

Основные функции DCs кожи у пациентов с АД показаны на рисунке 2 [1].

ФЕНОТИП DCs КОЖИ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МИШЕНИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Управление дифференцировкой и миграцией популяций DCs в коже обеспечивает создание

перспективных терапевтических направлений. Кроме того, модуляция клеточного окружения DCs и растворимых факторов, обладающих «позитивным» влиянием на толерогенные популяции DCs, представляет еще один интересный терапевтический подход [1].

Способность DCs кожи к управлению типом T-клеточного ответа может быть скорректирована с помощью терапевтических вмешательств, направленных на изменение факторов клеточного микроокружения DCs. В этом контексте уже было показано, что в ответ на местное лечение АД ингибиторами кальциневрина содержание IL-5, IL-13 и IL-

10 в коже уменьшается. Таким образом, с помощью DCs можно предотвратить поляризацию иммунного ответа в сторону специфичного для заболевания Т-клеточного ответа путем активации Т-лимфоцитов, обладающих толерогенными свойствами, и таким образом уменьшить аллергическое воспаление кожи [1].

Поскольку LCs являются основными представителями эпидермальных DCs здоровой кожи пациентов с АД, быстрый приток других популяций DCs, обладающих воспалительными свойствами, в качестве доминирующего фактора может способствовать срыву толерантности и развитию воспаления, приводящего к появлению экземы у пациентов с АД. Поэтому восстановление доминирования LCs может представлять многообещающую терапевтическую концепцию для уменьшения воспалительных реакций. Скорее всего, это может быть достигнуто путем четкого контроля дифференцировки DCs и поступления клеток-предшественников из окружающих кровеносных сосудов и дермы [1].

TGF- β является важным фактором, поддерживающим дифференцировку LCs. Предполагается, что усиление экспрессии рецепторов к TGF- β на клетках-предшественниках LCs и усиление дифференцировки LCs характеризуют эффекты местного иммуномодулятора такролимуса, способного уменьшать число воспалительных DCs и успешно применяемого в клинической практике для лечения АД [1].

Не только топические иммуномодуляторы, но и системные глюкокортикостероиды способны модифицировать аллергические иммунные реакции и воздействовать на LCs. Это было продемонстрировано путем изучения последовательных кожных биопсий, взятых у пациентов с аллергией на никель, после проведения патч-теста на фоне и без лечения системными глюкокортикостероидами. Глюкокортикостероиды поддерживали LCs в незрелом состоянии и усиливали производство ими TGF- β и способность индуцировать Treg-клетки. Одновременно наблюдалось активное подавление экзематозных поражений кожи. Весьма вероятно, что схожие, опосредованные DCs толерогенные механизмы необходимы для того, чтобы избежать развития аллергического воспаления кожи у пациентов с АД [1].

ЗНАЧЕНИЕ DCs КОЖИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО И ИРРИТАНТНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА

В фазу сенсibilизации аллергены, проникающие в кожу, захватываются DCs кожи. В случае аллергического контактного дерматита аллергены, как правило, являются химически активными соединениями с низкой молекулярной массой, которые самостоятельно не могут стимулировать иммунный ответ. Поэтому подавляющее большинство аллергенов взаимодействует с растворимыми или ассоциированными с клетками кожи белками путем формирования ковалентных связей и таким образом становится иммуногенным. Комплексы гаптен-белковый носитель являются полноценными антигенами и захватываются LCs и дермальными DCs. Липофильные гаптены способны непосредственно проникать в LCs, соединяясь с цитоплазматическими белками, и подвергаться эндогенному процессингу, что приводит к последующей презентации антигена в комплексе с МНС-I. В отличие от этого гидрофильные аллергены (например, ионы никеля) путем экзогенной обработки могут быть представлены в комплексе с МНС-II [2].

После захвата антигена DCs мигрируют в дренирующие лимфатические узлы и презентуют комплекс гаптен-пептид-МНС наивным аллерген-специфическим Т-клеткам. Миграция LCs стимулируется TNF- α , IL-1 β и IL-18. Важная роль данных цитокинов в миграции LCs и развитии сенсibilизации кожи была показана у мышей. Посредством МНС-I и МНС-II CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоциты могут быть вовлечены в патогенез аллергического контактного дерматита. В результате данных процессов происходит пролиферация клона специфических Т-клеток, которые впоследствии могут перемещаться в кожу. Повторное воздействие соответствующего аллергена может инициировать развитие клинических проявлений заболевания [2].

Иммунологические механизмы, лежащие в основе аллергического и ирритантного контактного дерматита, различаются. Истинные различия между аллергической и ирритантной реакцией зависят от вовлечения в процесс специфических Т-клеток. Поскольку для «правильной» активации Т-клеток необходимо созревание DCs, можно предположить, что ирританты, в отличие от аллер-

генов, неспособны в достаточной степени активировать созревание DCs кожи. Исследования *in vitro* показали, что потенциальные контактные сенсибилизаторы можно отличить от раздражителей по их различной способности инициировать миграцию и созревание LCs и дермальных DCs [2].

РОЛЬ DCs КОЖИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

В то время как пусковые факторы, запускающие развитие псориаза, до сих пор неизвестны, кожные DCs и антиген-специфические Т-клетки находятся в центре внимания при данном заболевании [15].

Современное понимание псориаза демонстрирует комплексный вклад DCs в патогенез. Продукция хемерина дермальными фибробластами, эндотелиальными и тучными клетками поврежденной кожи и соседних участков в начальной стадии формирования бляшек привлекает рDCs. IFN- α , продуцируемый рDCs при формировании бляшки, приводит к усилению влияния IL-23 и IL-17 в коже. При псориазе ДК здоровой и пораженной кожи способны продуцировать IL-23. IL-23 способствует дифференцировке Th17-клеток, а также с помощью различных иммунных клеток (таких как нейтрофилы, тучные клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки) потенцирует выработку IL-17 в псориатических поражениях [3].

Эффективность анти-IL-23 и анти-IL-17 терапии подтверждает важность IL-23 и IL-17 в патогенезе псориаза. Недавние сообщения показывают, что анти-TNF- α терапия также может быть направлена на IL-23- и IL-17-пути [3].

В одном из исследований было показано, что у пациентов с псориазом TSLP совместно с CD40 лигандом способствует активации DCs и продукции IL-23 DCs крови и кожи. Кератиноциты псориатических поражений, не подвергавшихся терапевтическим воздействиям, экспрессировали TSLP в высокой степени, чего не наблюдалось в здоровой коже. Блокирование TSLP у пациентов с псориазом может способствовать снижению активации DCs и блокированию производства «патогенного» IL-23 [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оказывая решающее влияние на инициацию и торможение иммунных реакций, кожные DCs

имеют важное значение как для здоровой, так и для пораженной кожи. Значительный вклад DCs кожи в патогенез АД, аллергического и раздражительного контактного дерматита, псориаза делает эти клетки важными терапевтическими мишенями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):879–886.
2. Toebak M.J., Gibbs S, Bruynzeel D.P. et al. Dendritic cells: biology of the skin // *Contact Dermatitis.* 2009;60(1):2–20.
3. Haniffa M., Gunawan M., L. Jardine Human skin dendritic cells in health and disease // *Journal of Dermatological Science.* 2015;77(2):85–92.
4. Döbel Th., Schäkel Knut. The role of human 6-sulfo LacNAc dendritic cells (slanDCs) in autoimmunity and tumor diseases // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2014;12(10):874–879.
5. Stoitzner P. The Langerhans cell controversy: are they immunostimulatory or immunoregulatory cells of the skin immune system? // *Immunology and Cell Biology.* 2010;88:348–350.
6. Seré K., Baek Jea-Hyun, Ober-Blöbaum J. et al. Two Distinct Types of Langerhans Cells Populate the Skin during Steady State and Inflammation // *Immunity.* 2012;37(5):766.–768.
7. Achachi A., Vocanson M., Bastien Ph. et al. UV Radiation Induces the Epidermal Recruitment of Dendritic Cells that Compensate for the Depletion of Langerhans Cells in Human Skin // *Journal of Investigative Dermatology.* 2015;135(8):2058–2067.
8. Seneschal J., A. Clark R., Gehad A. et al. Human Epidermal Langerhans Cells Maintain Immune Homeostasis in Skin by Activating Skin Resident Regulatory T Cells // *Immunity.* 2012;36(5):873–884.
9. Fonacier Luz S., Dreskin S.C., Leung D.Y.M. Allergic skin diseases // *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):138–149.
10. Yao C, Zurawski SM, Jarrett ES et al. Skin dendritic cells induce follicular helper T cells and protective humoral immune responses // *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1387–97.
11. Van der Aar Angelic M.G., Picavet D. I., Muller F.J. et al. Langerhans Cells Favor Skin Flora Tolerance



- through Limited Presentation of Bacterial Antigens and Induction of Regulatory T Cells // *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(5):1240–1249.
12. Mansouri Y., Guttman-Yassky E. Immune Pathways in Atopic Dermatitis, and Definition of Biomarkers through Broad and Targeted Therapeutics // *J. Clin. Med.* 2015;4:858–873.
13. Wollenberg A., Feichtner K.. Atopic dermatitis and skin allergies – update and outlook // *Allergy*. 2013;68(12):1509–1519.
14. Kazue Yoshida, Akiharu Kubo, Harumi Fujita et al. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):856–864.
15. Volpe E., Pattarini L., Martinez-Cingolani C. et al. Thymic stromal lymphopoietin links keratinocytes and dendritic cell-derived IL-23 in patients with psoriasis // *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):373–381. ■

Clark GJ, Kupresanin F, Fromm PD, Ju X et al.

New insights into the phenotype of human dendritic cell populations

[Новые сведения о фенотипах популяций дендритных клеток человека]

Clin Transl Immunology. 2016 Jan 29;5(1):e61. doi: 10.1038/cti.2015.40. eCollection 2016.

10-я Международная конференция по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека (HLDA) представила механизм выделения кластеров дифференцировки – номенклатуры дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека благодаря межлабораторным исследованиям. Были приглашены исследователи из национальных и международных академических и коммерческих учреждений, чтобы представить моноклональные антитела (mAbs) к оболочке молекулы человеческого лейкоцита, особенно те, которые распознают молекулы на популяциях миелоидных клеток человека и дендритных клетках (DCs). Эти моноклональные антитела были проверены на активность и затем распределены как ослепленная группа в 15 международных лабораторий для тестирования на различных популяциях лейкоцитов.

Эти популяции включали DCs крови, DCs кожи, лейкоциты миндалин, DCs моноцитов, DCs

из CD34, популяции макрофагов и образцы, относящиеся к диагностике острого миелоидного лейкоза и лимфомы. Каждой лаборатории предоставили достаточное количество mAbs для выполнения пяти повторных экспериментов.

Была суммирована реактивность различных mAbs к 68 различным наружным клеточным мембранам, экспрессированным миелоидными и DCs популяциями человека.

Представленные mAbs к некоторым молекулам были в свою очередь проверены и признаны, чтобы сопоставить данные, требуемые для определения официального количества DCs.

Этот совместный процесс предоставляет широкому научному сообществу неоценимые результаты, подтверждающие валидность mAbs к молекулам клеточных мембран лейкоцитов.

O.P.

Ohradanova-Repic A, Machacek C, Fischer MB, Stockinger H.

Differentiation of human monocytes and derived subsets of macrophages and dendritic cells by the HLDA10 monoclonal antibody panel

[Дифференцировка моноцитов человека и дериватов субпопуляций макрофагов и дендритных клеток с помощью панели моноклональных антител HLDA10]

Clin Transl Immunology. 2016 Jan 8;5(1):e55. doi: 10.1038/cti.2015.39. eCollection 2016.

Система мононуклеарных фагоцитов, состоящая из моноцитов, макрофагов и дендритных клеток (DCs), играет важную роль в гомеостазе тканей, а также в выявлении иммунных реакций

против вторгающихся болезнетворных микроорганизмов.

Моноциты крови в течение многих десятилетий рассматривались в качестве предшественни-

