

Современные представления о дендритных клетках кожи

О.В. Антонова¹, П.Н. Трофимов², В.Р. Хайрутдинов¹, И.Э. Белоусова¹, А.В. Самцов¹

¹ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

На основании обзора литературы представлены современные данные, касающиеся классификации и функций дендритных клеток в здоровой коже и в условиях воспаления.

Ключевые слова: **дермальные дендритные клетки, плазмацитоидные дендритные клетки, воспалительные дендритные эпидермальные клетки.**

Контактная информация: lecja@bk.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (1): 17—20.

Modern concepts of skin dendritic cells

O.V. Antonova¹, P.N. Trofimov², V.R. Khairutdinov¹, I.E. Belousova¹, A.V. Samtsov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 2, St. Petersburg, 194044, Russia

² Federal North-West Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Health Ministry of Russian Federation
Akkuratova str., 2, St. Petersburg, 197341, Russia

Based on the literature review this article is about the latest data of the classification and functions of dendritic cells in healthy skin and in disease.

Key words: **dermal dendritic cells, plasmacytoid dendritic cells, inflammatory dendritic epidermal cells.**

Corresponding author: lecja@bk.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 1: 17—20.

■ Дендритные клетки (ДК) — гетерогенная популяция антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения, которая играет ключевую роль в инициации и формировании первичного иммунного ответа. В коже они были впервые описаны в 1868 г. немецким гистологом Паулем Лангергансом, который выделил популяцию клеток дендритной формы в надбазальных слоях эпидермиса методом золочения. Он расценил их как элементы нервной системы. В последующем ряд авторов рассматривали клетки Лангерганса (КЛ) как стареющие меланоциты. Обнаружение главного комплекса гистосовместимости класса II, Fc- и C3-рецепторов на поверхности КЛ спустя 109 лет после открытия подтвердило их принадлежность к клеткам иммунной системы [1].

В коже были выявлены различные субпопуляции ДК, различающиеся по морфологии, локализации, набору поверхностных маркеров и функциям. На сегодняшний день не существует общепринятой классификации ДК. Изучение субпопуляций ДК имеет важное значение для понимания функционирования иммунной системы. В 1983 г. W. Streilein предложил термин «ассоциированная с кожей лимфоидная ткань» (SALT — skin associated lymphoid tissue), в это понятие входят кератиноциты, дендритные антигенпрезентирующие клетки (АПК), Т-лимфоциты и регионарные дренирующие лимфоузлы [2]. Позже к SALT были отнесены макрофаги, тканевые базофилы, эндотелий лимфатических и кровеносных сосудов [3]. Кожу стали рассматривать как лимфоэпителиальный орган, обеспечивающий оптимальные условия для реализации иммунного ответа.

Кожа, взаимодействуя с внешней средой, является первым барьером на пути различных патогенов. Центральную роль в инициации первичного иммунного ответа играют ДК [4]. ДК происходят из единой стволовой клетки крови, которая развивается по двум путям: миелоидному и лимфоидному. Миелоидный росток дает начало КЛ и дермальным ДК, а лимфоидный — плазмцитотидным ДК. Миелоидные ДК (мДК) происходят из общего миелоидного гемопоэтического предшественника. После циркуляции в крови мДК оседают в периферических органах, в том числе в коже. Находясь в коже, ДК захватывают чужеродные антигены, активируются и мигрируют через афферентные лимфатические пути в регионарные лимфатические узлы. В лимфоузлах происходит презентация антигенов наивным лимфоцитам при участии классических (I и II классов комплекса гистосовместимости) и неклассических (CD1-семейство) антигенпрезентирующих молекул, следствием чего является пролиферация и дифференцировка антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов [5] (рис. 1).

КЛ имеют ряд особенностей, отличающих их от других ДК. В их цитоплазме присутствуют гранулы Бирбека, которые представляют собой пятислойные

цитоплазматические структуры, напоминающие форму теннисной ракетки с поперечной исчерченностью. Их функции еще мало изучены. Предполагают, что эти гранулы участвуют в транспорте клеточных веществ во внеклеточное пространство. КЛ — основные антигенпрезентирующие клетки кожи, их роль заключается в распознавании и презентации антигена. Специфическими маркерами КЛ являются молекулы CD207/Langerin, CD1a, HLA-DR, MHCII, CD39 [6, 7].

Дермальные ДК фенотипически и функционально напоминают другие ДК организма, они играют ключевую роль в распознавании антигенов и развитии адаптивного иммунного ответа. Большинство зарубежных авторов выделяет три субпопуляции дермальных ДК в здоровой коже: CD11c+CD1c+CD14– ДК, CD14+ ДК и недавно обнаруженные CD141+ ДК.

CD11c+CD1c+CD14– ДК считаются незрелыми ДК, которые способны инициировать только слабый Т-клеточный иммунный ответ. По мере созревания их иммуностимулирующая способность возрастает.

CD14+ ДК участвуют в регуляции гуморального иммунного ответа. Они активируются преимущественно на бактериальные антигены, запуская выработку IL-6 и IL-12, что способствует секреции IgM В-клетками.

Функции субпопуляции CD141+ ДК полностью не изучены в настоящее время. Считается, что данный субкласс ДК обладает способностью перекрестно представлять чужеродные и собственные антигены. Кроме того, эти ДК играют ключевую роль в активации Т-регуляторных лимфоцитов, которые выполняют иммуносупрессивную функцию. Существует мнение, что CD141+ ДК участвуют в поддержании иммунной толерантности и тканевого гомеостаза [8, 9].

В условиях воспаления в коже появляются другие типы ДК, так называемые воспалительные ДК, к которым относят воспалительные дендритные эпидермальные клетки (ВДЭК); TipDCs, продуцирующие фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и индуцибельную синтазу окиси азота (iNOS), и плазмцитотидные ДК (рис. 2).

Основными поверхностными маркерами ВДЭК являются молекулы CD1a, CD1b, CD11c, Fc ϵ RI, CD23, CD36, HLA-DR. Считается, что их основная функция заключается в экспрессии высокоаффинных Fc-рецепторов к IgE (Fc ϵ RI). Они обнаруживаются при таких заболеваниях кожи, как атопический дерматит, псориаз и др. [10, 11].

Субпопуляция TipDCs впервые обнаружена у мышей, инфицированных *Listeria monocytogenes*. У человека данный субкласс ДК был выявлен в клеточном инфильтрате больных псориазом. TipDCs представлены в небольшом количестве в здоровой коже и появляются в дерме только в очагах воспаления. Их основным маркером является CD11c, они синтезируют ФНО- α и iNOS [8, 10].

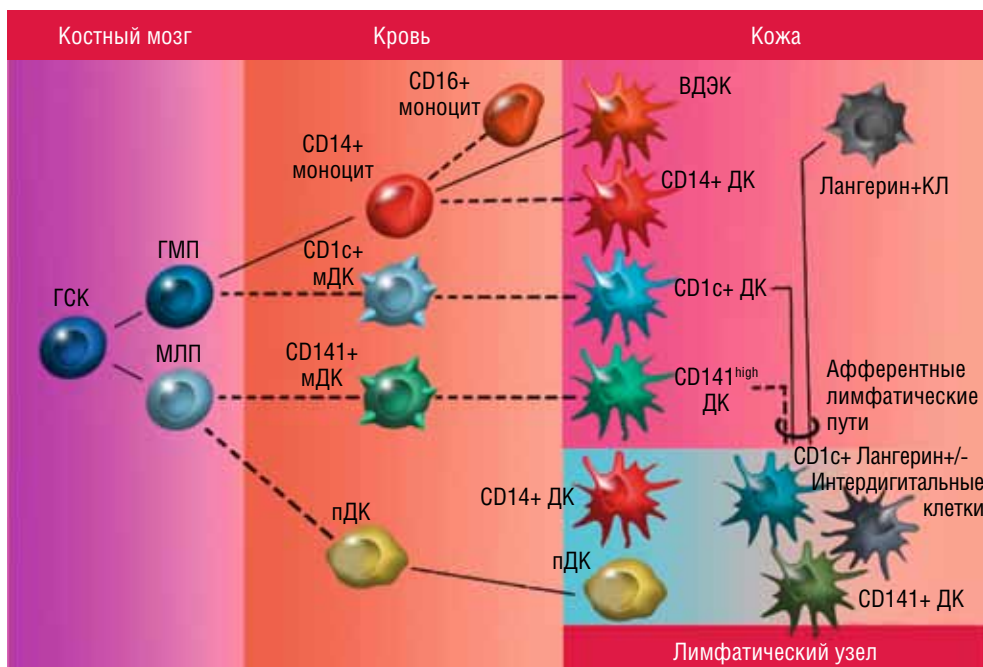


Рис. 1. Распределение основных субпопуляций ДК в крови, коже и лимфатических узлах: ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка; ГМП — предшественник гранулоцитов и моноцитов; МЛП — мультилимфоидный предшественник

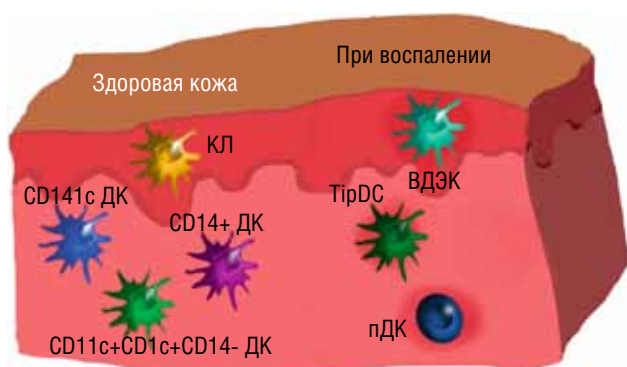


Рис. 2. Субпопуляции ДК в здоровой коже и в условиях воспаления

Плазмоцитоподобные ДК (пДК) — клетки лимфоидного происхождения, которые морфологически напоминают плазматические клетки. пДК являются основной субпопуляцией ДК крови. Они экспрессируют TRL-9, CD123, CD303/BDCA-2, MHCII. В здоровой коже пДК не встречаются и появляются только при определенных воспалительных заболеваниях кожи (красная волчанка, красный плоский лишай, псориаз, некоторые вирусные инфекции). пДК облада-

ют способностью вырабатывать большое количество интерферона- α (IFN- α) в ответ на многие вирусные и бактериальные инфекции. Их называют главными интерферонпродуцирующими клетками 1-го типа. IFN- α стимулирует развитие адаптивного иммунного ответа путем активации мДК. В условиях избыточной стимуляции мДК возможен срыв толерантности к собственным антигенам и появление аутореактивных Т- и В-клеток [11, 12].

При воспалительных дерматозах в клеточном инфильтрате представлены различные субпопуляции ДК. Незрелые ДК обладают высокой способностью к захвату антигена, его фиксации и переработке. По мере созревания функции ДК изменяются, они теряют способность к захвату антигена, экспрессируют костимулирующие молекулы, что приводит к возрастанию их иницирующего влияния на развитие адаптивного иммунного ответа.

При атопическом дерматите в пораженной коже встречаются КЛ и ВДЭК. В отличие от других воспалительных заболеваний кожи (бляшечный псориаз, красная волчанка) в очагах кожи при атопическом дерматите отсутствуют пДК, играющие важную роль в защите организма от вирусных инфекций. Можно предположить, что именно с этим связана высокая подверженность пациентов вирусным инфекциям кожи, а также их более тяжелому течению [11].

У пациентов с бляшечным псориазом на ранних этапах воспаления встречаются пДК. Но основными представителями воспалительного инфильтрата кожи являются мДК. Наиболее многочисленная субпопуляция представлена CD11c+ клетками, которые являются основным источником продукции ФНО- α . Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+) в коже больных псориазом, взаимодействуя с моноцитами периферической крови, индуцируют их дифференцировку в ТiрDCs (CD11c+) [11, 13].

При красной волчанке в пораженной коже присутствуют пДК и ВДЭК. Предполагается, что пДК играют важную роль в патогенезе красной волчанки. Избыточная экспрессия IFN- α дендритными клетками является ключевым моментом в нарушении иммунной регуляции. Полагают, что IFN- α и пДК могут стать но-

вой терапевтической мишенью при красной волчанке. Изучение роли субпопуляций ДК в коже больных красной волчанкой поможет глубже понять иммунные механизмы патогенеза, выявить новые цели для терапии этого заболевания [11, 12].

Таким образом, кожа человека содержит «сеть» ДК, которые являются гетерогенными и характеризуются узкоспециализированными функциями. Недавний прогресс в изучении различных динамических субпопуляций ДК и их отличий от резидентных макрофагов пролил свет на их роль в кожном гомеостазе в норме и при различных дерматозах. Понимание происхождения ДК, гомеостаза, функций и патогенетической роли ДК при различных кожных заболеваниях обуславливает новые возможности в развитии таргетной терапии. ■

Литература

1. Stingl G., Wolff-Schreiner E.C., Pichler W.J., Gschnait F., Knapp W., Wolff K. Epidermal Langerhans cells bear Fc and C3 receptors. *Nature* 1988; 268: 245—326.
2. Streilín J.W. *J Invest. Dermatol.* 1978; 71: 167—171.
3. Yarinlin A.A. *Osnovi immunologii. M: Medicina* 1999; 608. [Ярилин А.А. Основы иммунологии. М: Медицина 1999; 608.]
4. Human dendritic cell subsets. *Immunology* 2013 (140): 22—30.
5. Zhukov A.S., Belousova I.E., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Rol' langerinpozitivnih i CD83+ kletok v patogeneze gribovidnogo mikoza. *Vestn Dermatol venerol* 2013; (4): 38—43. [Жуков А.С., Белоусова И.Э., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Роль лангеринпозитивных и CD83+ клеток в патогенезе грибовидного микоза. *Вестн дерматол венерол* 2013; (4): 38—43.]
6. Modlin R.L., Kim J., Maurer D., Bangert C., Stingl G. Врожденный и адаптивный иммунитет кожи. В кн.: Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилккест. Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж.: *Дерматология Фицпатрика в клинической практике. 7 изд. М: Изд-во Панфилова* 2012; 111—117.
7. Felix J. Tapia, Gisela Caceres-Dittmar, Lourdes Acuiia, Walter Mosca. Epidermal Langerhans cells in infectious diseases. *Histology and Histopathology* 1989; 4: 499—508.
8. Haniffa M., Gunawan M., Jardine L. Human skin dendritic cells in health and disease. *J Dermatol Scien* 2014; (77): 85—92.
9. Boltjes A., Femke van Wijk. Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation. *Frontiers in immunology* 2014; 5: 1—13.
10. Collin M., McGovern N., Haniffa M. Human dendritic cell subsets. *Immunology* 2013; 140: 22—30.
11. Tomasini D., Mentzel T., Hantschke M., Cerri A., Paredes B., Rutten A., Scharer L., Kutzner H. Plasmacytoid Dendritic Cells: A New Cutaneous Dendritic Cell Subset with Distinct Role in Inflammatory Skin Diseases. *J Cutaneous Pathology* 2010; 37: 1132—1139.
12. Theodore T. Brown, Eun-Young K. Choi, Dafydd G. Thomas, Alexandra C. Hristov, May P. Chan. Comparative analysis of rosacea and cutaneous lupus erythematosus: Histopathologic features, T-cell subsets, and plasmacytoid dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 100—107.
13. Khairutdinov V.R. Rol' imunnyy sistemi kozhi v patogeneze psoriaza. *Imunnopatologiya. Allergologiya. Infektologiya* 2012; (2): 55—61. [Хайрутдинов В.Р. Роль иммунной системы кожи в патогенезе псориаза. *Иммунопатологический журнал инфектолог* 2012; (2): 55—61.]

об авторах:

О.В. Антонова — врач-дерматовенеролог клиники кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

П.Н. Трофимов — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В.Р. Хайрутдинов — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

И.Э. Белоусова — д.м.н., доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

А.В. Самцов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье