



УДК 616.9+616-056.431-092:612.017.1

## РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА

Украинская  
медицинская сто-  
матологическая  
академия, г. Пол-  
тава

**И.П. Кайдашев**  
**Л.И. Волошина**  
**В.И. Шинкевич**  
**О.А. Карасюнок**  
**В.В. Рябенко**  
**О.А. Ножнинова**  
**О.А. Баштовенко**

Слизистая оболочка полости рта является уникальным участком слизистой оболочки в организме человека. Этот участок, контактируя с внешней средой, одним из первых воспринимает антигенную нагрузку. Ключевую роль в этом процессе играют дендритные антигенпредставляющие клетки.

Дендритные антигенпредставляющие клетки (АПК), несмотря на их структурные различия и многообразие, выполняют сходные функции, обеспечивая развитие специфических защитных иммунных реакций и составляя в организме единую систему взаимосвязанных элементов [1].

Наибольшее внимание исследователей до настоящего времени привлекали дендритные АПК в лимфоидной ткани и в эпидермисе. Однако быстроразвивающееся учение о местном иммунитете слизистых оболочек требует уточнения и углубления представлений о системе дендритных АПК в эпителии и собственной пластинке. Это в полной мере относится к АПК слизистой оболочки полости рта (СОПР), постоянно подвергающейся воздействию многочисленных антигенов, аллергенов и канцерогенов.

**Морфологическая характеристика и особенности локализации дендритных клеток.**

В 1973 Steinman R.M. и Cohn Z. A. [1] описали новый тип клеток в селезенке мышей и назвали их дендритными клетками (ДК), так как клетки имели отчетливо выраженные цитоплазматические складки. Вскоре ДК были обнаружены в других лимфоидных органах (лимфатических узлах, тимусе) и афферентной лимфе. Основываясь на исследованиях *in vitro* и *in vivo*, Steinman R. M. постулировал, что ДК представляют собой субпопуляцию МНС II позитивных лейкоцитов, которые имеют отличающиеся от макрофагов маркеры, специализированы к стимуляции «наивных» Т-клеток и инициируют первичный иммунный ответ.

Несмотря на достаточно большое количество оригинальных экспериментальных данных, новая концепция роли ДК многие годы не принималась вследствие трех основных причин. Во-первых, только несколько групп ученых изучали ДК, так как работы были усложнены скудными количествами этих клеток (1%) в лимфоидных тканях, и ДК-специфические антитела в то время были только на стадии получения. Во-вторых, многие иммунологи придерживались традиционной точки зрения, что макрофаги являются не только фагоцитами и утилизаторами отмирающих тканей, но и наиболее профессиональными антигенпредставляющими клетками. В-третьих, оставалось непонятным как ДК, локализованные во вторичных лимфоидных органах (таких как селезенка, лимфоузлы), могут

быть решающими в индукции Т-клеточного иммунитета, направленного против небольших количеств антигенов на периферии (например, в коже и слизистых).

В 1868 г. Пауль Лапгерганс с помощью импрегнации солями золота кожи человека впервые обнаружил отростчатые клетки в эпидермисе, названные в последствии его именем [2]. Почти через сто лет в цитоплазме клеток Лапгерганса (КЛ) были выявлены специфические для них гранулы [3], что позволило определять их под электронным микроскопом не только в эпидермисе, но и в других тканях и органах. В СОПР КЛ составляют около 2% клеток эпителиального пласта [4].

По своим морфологическим, ультраструктурным, гистохимическим и иммуноцитохимическим характеристикам они не отличаются от аналогичных клеток эпидермиса [5,6].

Тела и отростки КЛ располагаются между эпителиоцитами, не образуя с ними межклеточных соединений. КЛ имеет крупное ядро с многочисленными инвагинациями оболочки, обычно неправильной формы, иногда лопастной, со сравнительно большим количеством гетерохроматина. Цитоплазма КЛ светлая, лишенная, в отличие от окружающих кератиноцитов, тонофиламентов и десмосом. В цитоплазме располагаются умеренно развитые органеллы: пластинчатый комплекс, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, иногда лизосомы и фибриллярные структуры, а также многочисленные промежуточные виментиновые филаменты и особые мембранные гранулы (Бирбека), имеющие форму теннисной ракетки, которые были обнаружены благодаря электронной микроскопии. Гранулы окружены мембраной, изнутри к ней примыкает мелкозернистый прерывистый слой, посредине «рукоятки» ракетки проходит ламелла, имеющая также мелкозернистое строение, концевой отдел иногда ампулярно расширен.

Эпидермальные КЛ располагаются базально или супрабазально, каждая клетка может иметь от 2 до 12 отростков, благодаря которым клеточная поверхность значительно увеличивается. Цитоплазматические отростки КЛ внедряются между кератиноцитами, образуя веретенообразную сеть [7]. В некоторых случаях они имеют пучковатые утолщения, проникают в верхние слои, достигают в ороговевающем эпителии зернистого слоя. Иногда отростки уходят в дерму, подходят к расположенному в ней волосяному фолликулу и вступают в контакт с клетками наружного корневого влагалища. Характерно, что КЛ, расположенные в пределах эпидермиса, часто имеют связи с гемоканниллами подлежащей дермы, также при помощи отростков.

ДК составляют относительно постоянную популяцию эпидермиса, эпителии слизистой оболочки полости рта, а также пищевода, легких, влагалища, лимфатических узлов, миндалин, шейки матки, вилочковой железы, конъюнктивы [8].

Плотность расположения ДК, как правило, выше в ороговевающем эпителии, чем в ороговевающем. Содержание ДК максимально в эпителии слизистой оболочки вентральной поверхности языка, мягкого неба, губы и щеки и составляет около 500 клеток на [P1] 1 мм<sup>2</sup> [9]. В эпителии



твердого неба ДК концентрируються в участках между поперечными складками слизистой оболочки [9]. В некоторых препаратах от 20 до 34% площади эпителия не содержат этих клеток [10, 11].

В слизистой оболочке щеки скопления ДК отмечены в эпителии, покрывающем верхушки соединительнотканых сосочков собственной пластинки [10]. В эпителии десны ДК также распределены неравномерно: встречаются зоны, не содержащие этих клеток [12].

Плотность расположения ДК в СОПР, по-видимому, не различается у лиц разного пола [9]; у новорожденных она ниже, чем у взрослых [14].

Характеристика дендритных АПК собственной пластинки представлена в табл.1.

**Индукция иммунитета дендритными клетками**

Дендритные клетки специализируются в представлении антигенов Т-клеткам *in vivo* и сегодня находятся в центре внимания иммунологов.

Схема жизненного цикла ДК представлена на рис.1.

В 1985 исследования на мышинных клетках Лангерганса

ных лимфоидных органов. Это подразумевает, что КЛ является незрелым предшественником лимфоидных ДК [15,17]. Затем было показано, что КЛ специализированы для представления антигенов («модель представления антигенов»), а, по мере созревания, теряют способность к процессингу и приобретают свойства сенсибилизации Т-клеток («Т-клеточная стимуляторная модель») [18].

Созревание ДК зависит от цитокинов, таких как IL-1 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-KSF) [19] (рис.2). Исследования в модельных опытах показали, что КЛ созревают по мере миграции из эпидермиса в афферентные лимфоузлы [20].

В 1992 году началась новая эра в изучении ДК в связи с разработкой метода получения значительных количеств ДК из пролиферирующих под влиянием ГМ-КСФ, гематопоэтических предшественников в культуре [21]. Было показано, что человеческие ДК могут образовываться из пролиферирующих редко встречающихся CD14+ клеток в ДК 1 типа (миелоидную) и более распространенных не пролиферирующих CD19+ предшественников перифери-

ОГЛЯДИ

Таблица 1

Дендритные АПК собственной пластинки слизистой оболочки

Характеристика ДК	Фенотип ДК; экспрессия этих же молекул другими клетками, функции.
КЛ, мигрирующие из кровеносных сосудов в эпителии и из эпителия в лимфатические сосуды, входящие в состав клеточных инфильтратов, а также целый ряд значительно менее изученных дендритных АПК с признаками, отличительными от КЛ.	HLA-DR+ (Ia+). В-лимфоциты, макрофаги, активированные Т-лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Участие в презентации пептидов для Т-хелперов, связывание с молекулой CD4.
Дендритные АПК, располагающиеся преимущественно периваскулярно и, по некоторым данным, содержащиеся в большем количестве, чем в эпителии. По ультраструктурным характеристикам они сходны с макрофагами.	CD36 (OKM5, GPIV, PASIV)+. Тромбоциты, зрелые моноциты и макрофаги, эндотелиальные клетки, эритроидные клетки. Лиганды: коллаген I, IV, V типов, тромбоспондин. Аггезия тромбоцитов. Распознавание и фагоцитоз апоптотных клеток.
ДК, в норме немногочисленные и располагающиеся в глубоких участках собственной пластинки и подслизистой основе, особенно вблизи мышечных волокон.	CD34+ (gp105-120). Гемопоэтические клетки-предшественники, эндотелиальные клетки, эмбриональные фибробласты, субпопуляции клеток в нервной ткани. Лиганд: L-селектин. Аггезия клеток, ингибция гемопоэтической дифференцировки.
Многочисленная популяция дендритных клеток, экспрессирующих фактор XIIIa и отличающихся по своим иммуноцитохимическим характеристикам от КЛ. Эти клетки располагаются вблизи кровеносных сосудов, по ходу коллагеновых волокон и в связи с лимфоидной тканью.	Экспрессия фактора XIIIa. Фактор свертывания крови.
ДК, дающие реакцию на белок S-100 (по-видимому КЛ) и отдельные CD36-позитивные дендритные клетки.	Экспрессия белка S-100, CD-36+.

(КЛ) обосновали концепцию существования ДК на двух стадиях созревания в нелимфоидных, в отличие от лимфоидных, тканях («концепция созревания ДК»). Сначала было показано, что КЛ *in vitro* может, созревая, превращаться в ДК, способную к иммуностимуляции, которая, по-видимому, идентична ДК, изолированным из вторич-

ческой крови - в ДК 2 типа (лимфоидную). ДК 1 типа способны к стимуляции преимущественно Т-хелперов 1 типа (Th1), и ДК 2 типа - соответственно - Th2 [22]. Кроме того, в результате поляризации ДК иммунный ответ может реализоваться через Th1, Th2, Th0 лимфоциты. Факторами поляризации 1 типа являются бактерии, вирусы, паразиты



и IFN- $\gamma$ , 2 типа - гельминты, холерный токсин, гистамин, повышение уровня cAMP и PGE2, 0 типа -IL-1 $\beta$  /TNF $\alpha$  , LPS, SAC [23].

ДК захватывают антиген в периферических участках и мигрируют во вторичные лимфоидные органы, где отбирают антиген-специфические Т-клетки из циркулирую-

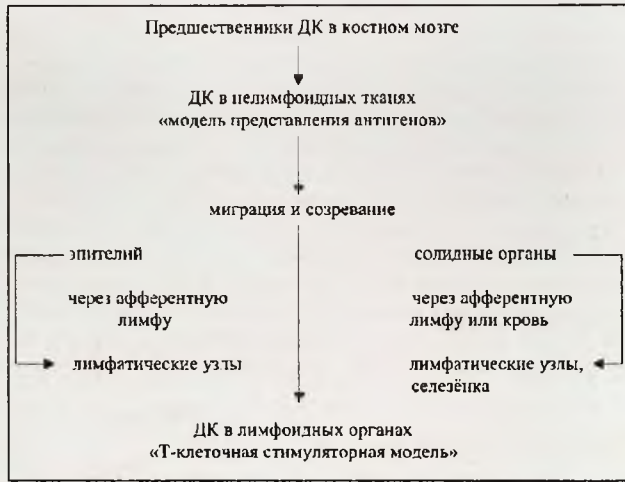


Рис. 1. Жизненный цикл дендритных клеток.

щего пула и сенсибилизируют их [15]. ДК имеют несколько специфических характеристик, определяющих их функции как «естественных адьювантов» - захват и процессинг антигена (АГ), миграция и сенсибилизация Т-клеток.

Достаточно хорошо изучены основные механизмы, с помощью которых незрелые ДК эффективно захватывают экзогенные антигены и процессируют их для загрузки в молекулы МНС II класса [24]. Цитозольные, эндогенные, а также вирусные пептиды традиционно загружаются в молекулы МНС I класса и, по-видимому, в определённых условиях, и в молекулы МНС II класса [24]. Этот механизм изучен меньше.

Показано, что ДК эпидермиса и эпителия имеют на своей мембране в 50-100 раз больше молекул HLA, чем ДК других локализаций [25]. В связи с этим, авторы пришли к выводу, что ДК этих тканей обладают значительно большей антигенпредставляющей способностью, чем другие ДК того же донора.

ДК могут захватывать растворимый антиген также эффективно, как и антиген-специфические В-клетки, благодаря конституциональному макропиноцитозу [26]. Макропиноцитоз является специальным видом актин-зависимого жидкофазного эндоцитоза, который позволяет захватывать им в течение 1 часа антиген в количестве до половины клеточного объема. Второй механизм представлен рецептор-опосредованным эндоцитозом, который обеспечивает захват антигенов в концентрациях приблизительно в 100 раз более низких.

Незрелые ДК многослойного эпителия (КЛ) имеют уникальный путь захвата антигенов с помощью гранул Бирбека, которые сочетают макропиноцитоз и рецептор-опосредованный эндоцитоз [27]. ДК также проявляют фагоцитарную активность и могут захватывать отдельные антигены, например, бактерии [28]. Образующиеся стабильные пептидные комплексы (лиганды Т-клеточного рецептора) доставляются на клеточную поверхность и, предположительно, находятся там несколько дней для последующего представления Т-клеткам.

Незрелые ДК (например, КЛ) в организме в спокойном

состоянии несут небольшое количество, или не несут вообще, молекул МНС II класса на своей поверхности [29]. Обработка антигена (т.е. его захват, протеолитическое расщепление и временный синтез молекул МНС II класса) включается воспалительными цитокинами, например, ИЛ-1 $\beta$ , и продолжается недолго - до 24 часов после стимула. По истечении этого времени процесс прекращается, и на поверхности клетки экспрессируются фактически все молекулы МНС II класса [18].

По данным А. Lanzavecchia (1996), полученным при исследовании незрелых ДК - производных CD14+ моноцитов под воздействием GM-CSF и IL-4 *in vitro*, влияние этих цитокинов на предшественников ДК может сохранять способность захватывать значительные количества антигенов. В отсутствие GM-CSF, IL-4 ДК способны захватывать антиген лишь на короткое время. Примечательно, что захват антигена может быть исключен другими воспалительными цитокинами (TNF, IL-1, LPS) и CD40-лигандом.

Таким образом, каскад скоординированных регуляторных необратимых процессов состоит из захвата антигена и его обработки, вызывающих увеличение экспрессии адгезионных и костимуляторных молекул, и завершается по мере миграции и хоминга, в Т-клеточных зонах лимфоидных органов.

Сегодня известно три способа, посредством которых ДК могут достигать лимфоидных органов. ДК эпителия (кожи, СОПР, дыхательных путей, ЖКТ) требуют локального воздействия антигена и мигрируют через афферентную лимфу в лимфоузлы. ДК в интерстициуме солидных органов (например, сердца или печени) захватывают антиген и мигрируют или через лимфу в дренирующие лимфоузлы, или через кровь в селезенку [30].

Интересным наблюдением явилось то, что ДК, успешно достигшие лимфоузлов, локализируются в различных компартментах: после внутривенного введения животным ДК вначале фиксируются в маргинальной зоне селезенки, и затем в течение 24 часов оседают в Т-зонах, чтобы стать интердигитирующими клетками [28]. Moser M. и соавт. (1996) показали, что внутривенное введение липополисахарида (LPS) индуцирует быструю миграцию ДК из маргинальной зоны в Т-зоны вокруг центральной артериолы и усиливает экспрессию CD86(B7-2). Затем ДК проявляют характерный фенотип интердигитирующих клеток (включая экспрессию ДК-рестриктированных M342 молекул, значение которых еще не выяснено), и которые найдены у мышей, а также селезеночных ДК, созревающих *in vitro*. Характерно, что эти зрелые ДК теряют способность обрабатывать антиген, но проявляют повышенную экспрессию лектина DECA, DEC-205.

Индукция созревания селезеночных ДК *in situ* сопровождается гибелью их большинства, что приводит к снижению антиген-представляющей функции иммунной системы. Так, системное введение LPS (действующего или прямо на ДК, или путем индукции синтеза провоспалительных цитокинов) вызывает выраженную утрату ДК в лимфоидных и нелимфоидных тканях.

В последнее время показано, что участие зрелых ДК в сенсибилизации Т-клеток происходит в результате высвобождения значительных количеств биологически активного IL-12 во время контакта с Т-клетками. Продукция IL-12 индуцируется при связывании CD40 на зрелых ДК с CD40-лигандом, экспрессированным на активированных Т-хелперах [31] и крайне важна для становления мощного клеточного иммунитета.

**Методы идентификации.**

Идентификация ДК на разных стадиях развития в па-



стоящее время возможна при помощи методов, указанных в таблице 2.

Морфологическим проявлением запуска иммунного ответа могут быть контакты ДК с лимфоцитами, наблюдаемые в норме, и увеличение количества ДК и таких взаимодействий при контактной гиперчувствительности [33, 34],

лок II класса - антиген на поверхности ДК) повышают эффективность представления антигенов Т-лимфоцитам и их активации. Эти взаимодействия опосредуются мультифункциональными адгезионными молекулами на поверхности ДК: ICAM-1(CD54), ICAM-3,CD11a/CD18 (LFA-1) и LFA-3 (CD58) [40]. Полная схема миграции ДК пред-

Таблица 2

Методы идентификации дендритных клеток

Методы идентификации.	Стадия развития ДК, характерные признаки ДК, выявляемые этими методами.
Электронная микроскопия.	Незрелая ДК (КЛ). Содержит гранулы Бирбека - специфический морфологический маркер только этих клеток.
CD83 маркер (или HV15) принадлежит к семейству IgSF. Основной маркер зрелых ДК человека [32].	Экспрессируется на зрелых ДК, за исключением фолликулярных ДК: циркулирующих ДК, интердигитирующих ДК, клеток Лангерганса, ДК тимуса.
Метод идентификации ДК с помощью частиц коллоидного золота в качестве метки. Точно определяет количество HLA-DR- рецепторов и, таким образом, оценивает антигенпредставляющую функцию ДК.	ДК, захватившая антиген.
Реакция с моноклональными CD1a (Т6)-антителами на криостатных срезах с помощью моноклональных CD1a (Т6) -антисывороток. Метод позволяет отличить ДК от гистиоцитов, которые не реагируют с моноклональными антителами. Выявляет наибольшее количество КЛ в норме и наиболее специфичен в патологических условиях. Также выявляет КЛ, ДК, активированные Т-лимфоциты, кортикальные тимоциты, В-клеточные и миелоидные лейкозы	Стадия развития ДК не определяется. Антигены CD1 играют роль в дифференцировке тимоцитов, доставке сигналов для активации лимфоцитов; нековалентно связаны с 2-микроглобулином; являются лигандом для NK1+ субпопуляции Т-клеток; рассматриваются как элемент рестрикции по отношению к многочисленным Т-лимфоцитам с фенотипом гамма-, дельта- CD8+.
Имунофлюоресцентный метод выявления ДК с помощью антисыворотки против HLA-DR (Ia)-молекул.	Стадия развития ДК не определяется (активированные Т-лимфоциты и макрофаги, проникающие в эпителий при ряде заболеваний, могут становиться HLA-DR+).
Положительная реакция на АТФазу. Активность фермента может исчезать при некоторых видах патологии.	Незрелая ДК (КЛ) и нагруженная ДК на срезах кожи и в изолированном эпидермисе.

ОГЛЯДИ

грибовидном микозе, сифилисе [35] и других патологических состояниях.

**Перемещение дендритных клеток.**

Для 70% ДК, находящихся в эпителии СОПР, характерны морфологические признаки, свидетельствующие об их перемещении [36].

ДК экспрессируют (1-интегрины - адгезионные молекулы,обеспечивающие их приклепление к ламинину и фибронектину, что позволяет им мигрировать через базальную мембрану в эпителий и из него [37, 38, 39]. Между эпителиоцитами ДК продвигаются, расщепляя белки окклюдин и клаудин с помощью протеиназы.

Адгезионные молекулы ICAM-1 и LFA-1 опосредуют миграцию ДК в регионарные лимфатические узлы. Добавочные взаимодействия между адгезионными молекулами на ДК и соответствующими им лигандами на Т-лимфоцитах (протеазащие одновременно с основным взаимодействием между Т-клеточным рецептором и комплексом бе-

ставлена на рисунке 3.

Незрелые ДК несут рецепторы CCR1,2,5,6, CXCR1, которые распознают воспалительные хемокины. Они, в свою очередь, вызывают приток незрелых ДК в эпителий, где под воздействием ряда факторов (нейропептиды, β-дефензины, TNF-α, GM-CSF) они подвергаются локальной пролиферации и дифференцировке. Модель созревания ДК in vitro показала, что воспалительные цитокины, высвобождающиеся при накоплении антигена, индуцируют незрелые ДК к выходу из спокойного состояния к созреванию. Зрелые ДК становятся нечувствительными к воспалительным хемокинам. Экспрессия CCR1, 5, 6 резко снижается. Вместо этих рецепторов начинают экспрессироваться CCR7, CXCR4 и ДК начинает мигрировать в лимфососуды, где секретируются SLC и другие хемокины, а затем в лимфоузлы, где секретируются MIP3β<sub>s</sub> (ELC) и SDF-1.

**Другие функции ДК.**



Помимо иммунных, ДК выполняют и другие функции. Ряд факторов свидетельствует о том, что ДК участвуют в процессе кератинизации [41, 42].

Имеются сведения о секреторной активности ДК. Они продуцируют IL-1, 6, INF- $\gamma$ , колониестимулирующие факторы (CSF) [43], благодаря чему осуществляется тесная взаимосвязь ДК с эпителиальным микроокружением. В свою очередь, факторы-производные эпителиоцитов, влияют на морфологическое и функциональное состояние ДК.

Ультраструктура незрелых ДК свидетельствует о том, что они являются метаболически активными клетками, имеющими морфологические признаки макрофагов. Однако фагоцитирующая способность ДК по отношению к экзогенным белкам и крупным инертным частицам значительно ниже таковой у окружающих кератиноцитов и макрофагов [45].

**ДК при патологических состояниях СОПР.**

Выявленные связи ДК с гемомикроциркуляторным руслом дермы и нервными окончаниями дали возможность предположить, что на этих клетках замыкаются три основных регуляторных системы организма: иммунная, нервная и эндокринная. Данное предположение кажется нам логичным и из-за особого местоположения клеток - на границе с внешней средой, о малейших изменениях которой организм должен постоянно получать информацию [46, 47]. В таком случае можно полагать, что роль этих клеток - не только в защитных реакциях слизистых и кожи, но и в регуляции гомеостаза всего организма.

Для оценки роли ДК в защитных механизмах СОПР существенный интерес представляют сведе-

ния об изменениях структурных и функциональных характеристик ДК при различных воздействиях и заболеваниях. Однако этих сведений гораздо меньше, чем данных об аналогичных изменениях эпидермальных ДК.

Изучение ДК при различных патологических состояниях показало их количественные изменения, потерю мембранных маркеров и нарушение структуры.

При экспериментальном гингивите у человека первоначальное увеличение этих клеток на 7-14 сутки сменялось последующим снижением к 21-м суткам [48].

Методом импрегнации кожи серебром и реакциями с Ia- T6-антителами установлено значительное снижение количества ДК в эпидермисе при специфическом воспалении - туберкулезной волчанке [49], лепре [50].

Снижение количества ДК в эпидермисе обнаружено в очагах красной волчанки. При этом в них, так же, как при лепре и туберкулезе кожи, наблюдались атрофические изменения, уменьшение числа отростков и размеров клеток, менее интенсивная реакция на АТФазу, потеря упорядоченности их расположения. Предполагается, что ДК связывают нормальные эпидермальные антигены и становятся частью комплекса, являющегося мишенью для аутореактивных Т-лимфоцитов при аутоиммунном процессе.

По данным Wolsh L.J. и соавторов [51], количество ДК при кандидозном глоссите не различается в очагах, содержащих и не содержащих морфологически выявляемые элементы возбудителя. По другим наблюдениям [52], псевдомицелий гриба всегда окружен зоной, свободной от ДК. Более того, в непораженных участках СОПР у больных зоны, лишённые ДК, встречаются значи-

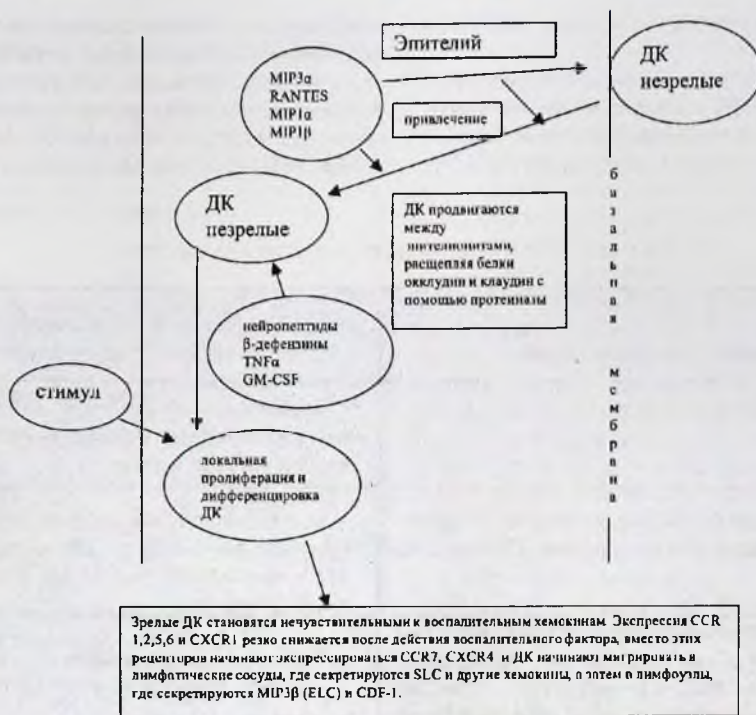


Рис. 2. Схема миграции дендритных клеток.

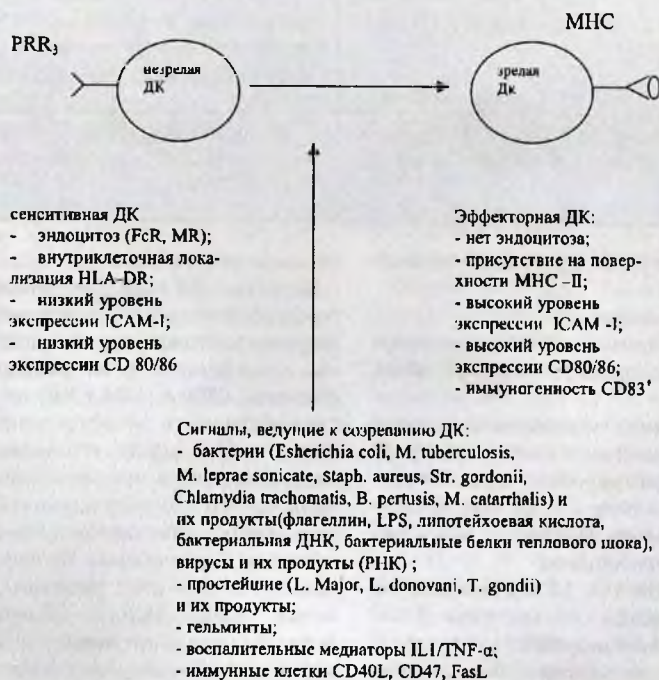


Рис. 3. Схема созревания дендритных клеток.



тельно чаще, чем у здоровых.

В участке СОПР, пораженным плоским лишаем, отмечено нарастание содержания CD4+ - ДК, обусловленное их усиленной миграцией в эпителий под влиянием некоторых молекул (в частности, антигена HLA-DR), которые экспрессируются частью эпителиоцитов при этом заболевании [53].

При доброкачественных гиперпластических изменениях в эпителии СОПР количество ДК существенно возрастает, по сравнению с наблюдаемым в нормальной слизистой оболочке, при злокачественных опухолях - снижается тем сильнее, чем ниже уровень их дифференцировки [54].

Интересны исследования ДК при СПИДе [55]. В серии экспериментов *in vitro* авторы доказали возможность инфицирования ДК ВИЧ. Более того, культура ДК, выделенная от сероположительных носителей ВИЧ, через несколько дней культивирования начала сама выделять этот вирус и способствовала заражению других ДК и моноцитов крови того же донора. Эти данные подтвердили предположение о том, что у носителей ВИЧ ДК латентно заражены и являются резервуаром инфекции. Выявленные факты опровергли существующее мнение, что ВИЧ через повреждения кожи и слизистых оболочек сразу попадает в кровь. Вследствие экспрессии на поверхности ДК гликопротеина CD4, который служит главным рецептором, опосредующим прикрепление вируса иммунодефицита человека, высказано предположение, что они могут иметь значение в патогенезе СПИДа, возможно, являясь входными воротами и источниками последующего распространения вируса, особенно в слизистых оболочках рта [56]. Отмечается, однако, что содержание CD4-экспрессирующих ДК существенно ниже в эпителии СОПР, чем в слизистой половых органов. В сочетании с практическим отсутствием экспрессии антигенов II класса HLA и Fc- на эпителиальных клетках СОПР такая характеристика клеток указывает на малую вероятность передачи ВИЧ через интактную СОПР. Вероятнее всего, что первыми с вирусом сталкиваются эпидермальные ДК. До тех пор, пока ДК резистентны к цитопатическому действию ВИЧ, вирус персистирует внутри клетки и мигрирует вместе с ней через лимфатические сосуды в лимфатические узлы и уже оттуда по эффекторным кровеносным путям попадает в обитый кровотоки [57]. Авторы предполагают, что клетки играют важную роль в патогенезе СПИДа, а нарушение функции и количества этих клеток является результатом цитотоксического действия вируса.

Нами были описаны ДК эпителия мелкого преддверия полости рта, а также проведен сравнительный анализ ДК эпителия, выстилающего край щелевого дефекта, у детей с врожденными несращениями неба с группой условно здоровых детей. Кроме того, описаны ДК эпителия, покрывающего рубец, образовавшийся на твердом небе после уранопластики по поводу врожденного несращения.

В результате исследований мелкого преддверия полости рта до и после лечения нами отмечено увеличение численности ДК после оперативного лечения в сочетании с иммуностимулятором (экстракт алоэ) (рис. 4). Это подтверждает нарушение микроциркуляции, ведущее к дистрофическим процессам эпителия мелкого преддверия полости рта как микроокружения для ДК.

При изучении локализации и численности ДК в разных отделах СОПР группы условно здоровых детей было установлено, что минимальная численность их наблюдалась в переднем отделе твердого неба (зона небных складок) и составляла 1-2 на 100 эпителиоцитов, а в десне фронтального отдела верхней челюсти и на границе твердого и мяг-



**Рисунок 4.** Эпителий слизистой оболочки мелкого преддверия полости рта. Экспрессия HLA-DR молекул дендритной клеткой. Докраска метиловым зеленым. Ув.х 120.

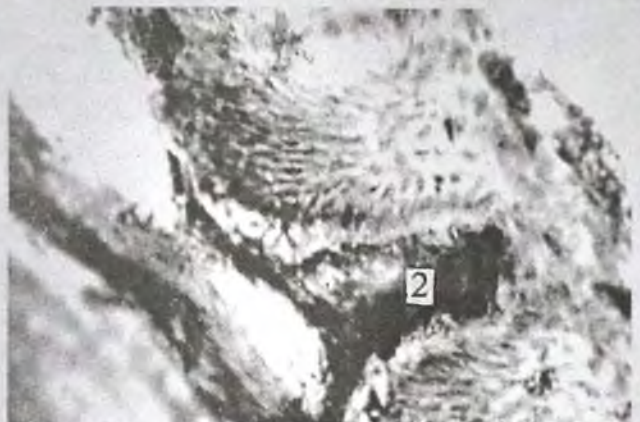
кого неба - соответственно 5-6 и 10-15 на 100 эпителиоцитов. Это свидетельствует о худшей приспособленности слизистой оболочки твердого неба к антигенной нагрузке.

Характерным было расположение ДК преимущественно в базальном и центральных отделах шиповатого слоя эпителия для всех изученных участков СОПР.

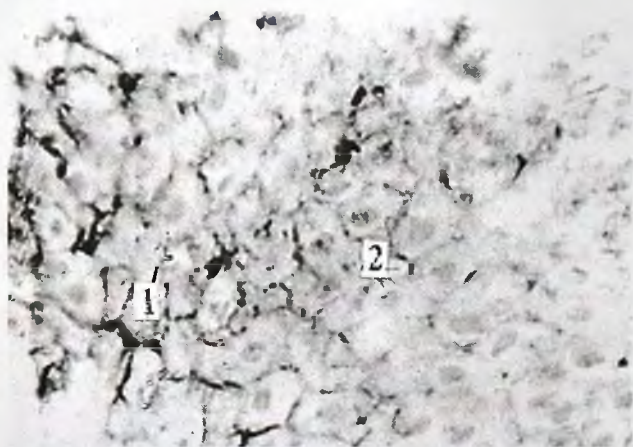
У больных с врожденными несращениями неба при изучении аналогичных зон локализация ДК не отличалась от группы условно здоровых детей, а их численность была меньше и составляла соответственно: в десне - 5-6 ДК на 100 эпителиоцитов, в переднем отделе твердого неба - 1-2 на 100 эпителиоцитов (рис.5), на границе - 10-15 на 100 эпителиоцитов. Отмечалось также резкое обеднение собственной пластинки дендритными клетками. Приведенные данные позволяют заключить, что слизистая оболочка при данной патологии находится в состоянии усиленной антигенной нагрузки.

Изучение эпителия, покрывающего рубец после уранопластики, показывает еще меньшее количество ДК - 1-2 на 100 эпителиоцитов (рис.6). Это может свидетельствовать о затрудненной миграции ДК через рубцовую ткань.

Содержание ДК резко увеличивается через 3 часа после



**Рисунок 5.** Эпителий, покрывающий расщелину в переднем отделе твердого неба. Экспрессия HLA-DR-молекул дендритной клеткой (1). Экспрессия HLA-DR эпителиоцитами (2). Докраска метиловым зеленым. Ув.х 120.



*сЭпителий, покрывающий рубец твердого неба после уранопластики. Экспрессия HLA-DR- молекул дендритной клеткой (1). Экспрессия HLA-DR-молекул эндотелиоцитами (2). Докраска метиловым зеленым. Ув.х 60.*

гипертермического воздействия на слизистую оболочку языка, нормализуясь лишь по прошествии 1 недели; ДК в эпителии при этом активно взаимодействуют с лимфоцитами [58].

Содержание КЛ в СОПР у курящих, по одним данным [9, 59], увеличено, по другим [11] - не изменено. Эти расхождения, возможно, связаны с тем, что на данный показатель оказывает влияние интенсивность курения [4].

При повторных и продолжительных воздействиях аллергенов ДК могут становиться клетками-мишенями для воздействия цитотоксических лимфоцитов и комплексов антиген-антитело [62]. Деструкция ДК приводит к выделению лизосомальных ферментов, простагландинов и других медиаторов, способствующих воспалительным изменениям в окружающей ткани.

Выявлено избирательное поглощение ДК 10 различных контактных аллергенов [63] и показано, что эти клетки являются местом связывания гаптена и образования конъюгированного антигена при развитии контактной чувствительности.

Таким образом, наряду с другими показателями для оценки иммунологического статуса важно определение антигенреактивных клеток - ДК.

Изучение биоптатов ткани СОПР вокруг титановых зубных имплантатов показало, что через 2 месяца после операции в эпителии имеется небольшое число ДК со слабой экспрессией HLA-DR; в сроки, превышающие 1 год после имплантации, обнаруживаются многочисленные ДК с активной экспрессией HLA-DR [65].

Способность ДК стимулировать аллогенную активацию Т-лимфоцитов подтверждает положение, что они являются основными клетками, ответственными за отторжение аллотрансплантата. Распознавание антигена Т-лимфоцитами включает не только представление антигена ДК, но и продукцию IL-1. Установлено, что подобный ему фактор вырабатывают не ДК, а кератиноциты. Следовательно, ДК и эпидермальные клетки создают микроокружение, необходимое для дифференцировки и функционирования циркулирующей популяции Т-лимфоцитов, имеющей аффинитет к эпителию или эпидермису.

**Практические пути терапии, направленной на регуляцию состояния ДК.**

Способность дендритных АПК перерабатывать и представлять антигены делает их уникальным средством для антиген-специфического иммуномодулирующего вмешательства с целью

повышения иммунных ответов против патогенов и опухолевых клеток, либо, после особой предварительной подготовки, - с целью ингибирования усиленных иммунных ответов, направленных против собственного организма и против безвредных антигенов/аллергенов окружающей среды. При аллергических и аутоиммунных заболеваниях особым образом отобранные или обработанные ДК могут способствовать индукции антиген/аллерген-специфического ингибирования или коррекции Т-клеточного ответа. При атоических/аллергических заболеваниях особое внимание отводится обеспечению Th2 клеточной ингибции дендритными клетками. Специально отобранные или обработанные ДК или индуцированные ими регуляторные Т клетки смогут, в будущем, дать новое терапевтическое направление.

Другое направление для ДК- сфокусированной иммунотерапии основано на ДНК-иммунизации. Хорошо известно, что при помощи этого метода можно достичь усиления иммунного ответа против опухолевых антигенов, переключения Т-клеточного ответа и его специфической ингибции при аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Перспективу открывают разработки новых стратегий для ДК- (или другие клетки) направленной терапии при помощи ДНК-вакцин, созданных путём рекомбинантной генной технологии [22].

**Заключение**

Исследования ДК СОПР, ввиду своей ключевой роли в процессе восприятия антигенной нагрузки и индукции иммунного ответа, крайне важны при многих стоматологических заболеваниях.

Они, как показывают изложенные материалы, перспективны и, ввиду особой локализации ДК в СОПР, крайне важны для понимания патогенеза и разработки новых методов лечения аллергических, воспалительных стоматологических заболеваний.

Статья надійшла

28.08.2001 р.

**Література**

- Steinmen R.M., Cohn Z.A //J.Exp. Med.-1973; 137.- P.1142-1162.
- Langerhans P.//Arch. Path. Anat.-1868.- Bd 44.-S. 325-337.
- Birbeck M.C.S., Breathnach A.S., Everall J.D.//J. invest. Derm.- 1961.-v.37.- P.51-63.
- Barret A.W., Ross D.A., Goodacre J.A. //Oral. Dis.-1993.-Vol.1.-P.49-53.
- Barret A.W., Ross D.A., Goodacre J.A. //Clin. exp. Immunol.-1993.-V.92.-P.158-163.
- Barrett A.W., Beynon A.D., Reid D.J. //J. Histochem.-1994.-V.26.-P.134-14.
- Персина И.С.//Арх.пат.-1985.-№2.-С.87-93.
- Wong Y.-C., Buch R.C.//J. invest. Derm.-1971.-vol. 10.-P.56.
- Cruchley A.T., Williams D.M., Farthing P.M. et al. //J. Oral Pasol. Med.-1994.-Vol.-23.-P.55-59.
- Barrett A.W., Williams D.M., Scott J.//J.Oral Pathol. Med.-1992.-Vol.21.-P.143.
- Daniels T.E.//J. Invest. Dermatol.-1984.-Vol.82.-P.21-24.
- Juhl M., Slotze K., Reibel J. //Scand.J. Dent. Res.-1988.-Vol.96.-P.199-208.
- Laundqvist C., Hammarstrom M. L. //Immunology.-1993.-Vol.79.-38-45.
- Hill M.W. //Arch. Oral. Biol.-1977.-Vol.-22.-P.641-645.
- Steinman R.M., Yong J.W.// Curr Opin Immunol 1991; 3:361-372.



16. Jakob T, Udey MC. Epidermal Langerhans cells: From neurons to nature's adjuvants. *Adv. Dermatol* 1999; 14.-P.209-258.
17. Schuler G., Steinman R.M. // *J. Exp. Med.* 1985; 161: P.526-546
18. Kampgen E., Koch N., Koch F., Stoger P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1991; 88.-P. 3014-3018.
19. Heufler C., Koch F., Schuler G. // *J. Exp. Med.* 1988; 167.-P.700-705.
20. Larsen C.P., Steinman R.M., Witmer-Pack M. et al. // *J. Exp. Med.* 1990; 172.-P.1483-1493.
21. Caux C., Dezutter-Dambuyant C., Schmitt D., Banchereau J. // *Nature* 1992; 360.-P.258-261.
22. Saloga J., Enk A.H., Ross R., Reske-Kunz A.B., Knop J. // *Allergy and Clin. Immunol International*.-2001. N3, Vol. 130.-P.107-112.
23. Pulendran B., Smith J.L., Caspary G., Brasel K., Pettit D. et al // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, N 96.-1036-1041.
24. Lanzavecchia A. // *Curr. Opin. Immunol.*- 1996; 8.-P.348-354.
25. Bjercke S. et al. // *Acta derm.-venerol. (Stockh.)*.-1985.-Vol.65, №5.-P.374-378.
26. Sallusto F., Cella M., Danieli C., Lanzavecchia A. // *J. Exp. Med.*- 1995; 182.-P.389-400.
27. Fiebiger E., Stingl G., Maurer D. // *Curr. Opin. Immunol.*-1996;8.-P.784-789.
28. Austyn J.M. // *J. Exp. Med.*-1996;183.-P.1287-1292.
29. Kleijmeer M.J., Oorshot V.M.J., Geuze H.J. // *J. Invest. Dermatol.*-1994;103.-P.516-523.
30. Matsuno K., Ezaki S., Kudo S., Vehara Y. // *J. Exp. Med.*-1996;183.-P.1865-1878.
31. Koch F., Stenzl U., Jennewein P., Jenke K. et al. // *J. Exp. Med.*- 1996;184.-P.741-746.
32. Ross R., Jonuleit H., Ross X.L., Yamashiro S. et al. // *J. Invest. Dermatol.*- 2000; 115.-P.658-663.
33. Цветкова Г.М., Персина И.С.- В кн.: Всесоюзный съезд патологоанатомов, 7-й. Тезисы. Ташкент.-1983.-С.319-320;
34. Silberberg-Sinakin I., Thorbecke G.J. // *J. invest. Derm.*-1980.-v.75.-P.61-67.
35. Mittag H., Klignmuller G. // *Arch. Derm. Res.*-1983.-v.275.-P.190-196.
36. Burkhardt A. // *J. Dent. Assoc. South Afr.*-1992.-Vol.47.-P.200-203.
37. Scamperle M., Crivellato E. and Basa M. // *Quad. Anat. Prat.*, 1990.-V.46.-P.41-47.
38. Le Varlet B., Dezutter-Dambuyant C., Staquet M.J. et al. // *J. Invest. Dermatol.*-1991.-Vol.96.-P. 518-522.
39. Le Varlet B., Staquet M.J., Dezutter-Dambuyant C. et al. // *J. Leukocyte Biol.*-1992.-Vol.-51.-P.415-420.
40. Acevedo A., del Pozo M.A., Arroyo A.G. et al. // *Amer. J. Pathol.*, 1993.-V.143.-P.-774-783.
41. Schweizer J. // *J. invest. Derm.*-1977.-v.68.- p.250.
42. Schroeff J.G van der, Ruiter D.J., Botos G.T. // *Arch. Derm. Res.*- 1982.-v.274.-P.339-348.
43. Wolff K., Stingl G. Cellular interaction and the skin // *Triangle*. 1987.-V.26, N 3-4.-P.25-27.
44. Michima Y. // *J. Cell Biol.*-1970.-Vol.30.-P.-P.41.
45. Wolff K., Schreiner E. // *J. invest. Derm.*-1970.-Vol.37.-P.54.
46. Мяделец О.Д. // *Арх. пат.*- 1995.-т.55, вып.1.-С.49-52.
47. Мяделец О.Д., Полчанинова В.В. // *Вестн. Ивановск. Медакад.*- 1997.-т.2.-вып.4.-С.32-37.
48. Moughal N.A., Adonoginaki E., Kinane D.F. // *J. Biol. Bucc.*-1992.-Vol.20.-P.163-167.
49. Торсуев Н.А. Сборник научных работ. Клиники кожно-венерологических болезней Крымского мед. ин-та.-1940.-т.1.-С.42-55.
50. Jihe L., Yuanfu S., Qinguang K. et al // *Int. J. Leprosy.*-1982.- v.50.-P.316-318.
51. Wolsh L.J., Cleveland D.B., Cumming G.G. // *J. Oral Pathol. Med.*-1992.-Vol.21.-P.237-269.
52. Daniels T.E., Schwartz O., Larsen V. et al. // *J. Oral. Pasol.*-1985.-Vol. 89.-P.733-739.
53. Farthing P.M., Matear P., Cruchley A.T. // *J. Oral Pathol.Med.*-1992.-Vol.21.-P.451-455.
54. Girod S.C., Kuhnast T., Ulrich S., Krueger G.R. // *In vivo*.-1994.-Vol.8.-P.481-486.
55. Broathen L.R. // *Polish Dermatologic Society Congress*, 23-rd.-Wroclav, 1989.-P.5.
56. Langhoff E., Haseltine W.A. // *J. Invest. Dermatol.*-1992.-Vol.99.-P.89-94.
57. Daniels T.E., Greenspan D. et al. // *J. invest. Derm.*-1987.-Vol.89, №2.-P.178-182.
58. Mitsudo K., Kobayashi M., Tohnai I. et al. // *Arch. Oral Biol.*-1995.-Vol.40.-P.533-538.
59. Barret A.W., Williams D.M., Scott J. // *J. Oral Pathol. Med.*- 1991.-Vol.20.-P.49-52.
60. Steiner G., Wolff K. et al. // *J. Immunol.*- 1985.-Vol.134.-P.736.
61. Steinmen R.M. // *Annu. Rev. Immunol.*-2001.-Vol.9.-P.271-296
62. Rowden G., Lewis M.G. // *Brit. J. Derm.*-1976.- Vol.95, №6.-P.665-671.
63. Фролов Е.И., Персина И.С. Кожа.- М.-1982.-С.140-156.
64. Tykocinski M.L., Kapan D.K., Medog E.D. // *Amer. J. Pathol.*-1994.-Vol.148.-P.1-16.
65. Malorano E., Favia G. // *Biol. Soc. Ital. Biol. Sperim.*-1994.- Vol. 70.-P.-257-263.

**Резюме**

Огляд поповнює розуміння імунологічних взаємовідношень, що відіграють роль у патогенезі запальних алергічних, дистрофічних стоматологічних захворювань порожнини рота, в аномаліях та вадах розвитку зубощелепного апарату. Показана важливість вивчення дендритних клітин на підставі літературних даних та власних досліджень для діагностики й адекватної терапії вище згаданих захворювань та патологій.

В огляді надані дані про історію досліджень та результати нових досліджень дендритних клітин, їхньої морфології, функцій, а також значення при різних патологічних станах. Охарактеризовані перспективи використання нових терапевтичних підходів, спрямованих на регуляцію активності дендритних клітин.

**Summary**

The given review supplies a gap in comprehension of immunological relation playing a role in a pathogenesis of inflammatory, allergic, distrofical oral diseases, anomalies and faults of development of jaw. On the basis of a literature and own research the importance of study of dendritic cells for diagnostics and adequate therapy of the above enumerated diseases and pathologies is shown.

The data about a history of researches and outcomes of new researches of dendritic cells, their morphology, functions, and also role at various morbid conditions are submitted. The prospects of use of the new therapeutic approaches directed on a regulation of activity of dendritic cells are described.

