

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 611.018.5+612.017.1
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-363-382>

Поступила в редакцию 03.05.2018
Received 03.05.2018

Л. П. Титов

*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Республика Беларусь*

**МОНОЦИТЫ, МАКРОФАГИ, ДЕНДРИТНЫЕ И МИЕЛОИДНЫЕ СУПРЕССОРНЫЕ
КЛЕТКИ: ГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Аннотация. В статье представлены современные данные о важнейшем компоненте естественного иммунитета человека – клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Рассмотрены такие вопросы, как происхождение, репертуар экспрессируемых дифференцировочных маркеров, классификация моноцитов (классические, промежуточные, неклассические), макрофагов (провоспалительные и противовоспалительные) и дендритных клеток (миелоидные, плазмацитоидные), их иммунобиологические функции, роль в гуморальном и Т-клеточном иммунном ответе. Анализируется возможность получения клеточных иммунобиологических продуктов (адьювантных/стимуляторных и толерогенных) для иммунотерапии онкологических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: моноциты, макрофаги, миелоидные и плазмацитоидные дендритные клетки, воспаление, иммунный ответ

Для цитирования: Титов, Л. П. Моноциты, макрофаги и дендритные клетки: генез, классификация, иммунобиологические свойства / Л. П. Титов // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 363–382. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-363-382>

L. P. Titov

Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

**MONOCYTES, MACROPHAGES, DENDRITIC AND MYELOID SUPPRESSOR CELLS:
GENESIS, CLASSIFICATION, IMMUNOBIOLOGICAL PROPERTIES**

Abstract. The article presents the modern data on the most important component of natural immunity – cells of the mononuclear phagocyte system. The questions of origin, the spectrum of expressed markers of differentiation, the classification of monocytes (classical, intermediate, non-classical), macrophages (pro-inflammatory and anti-inflammatory) and dendritic cells (myeloid, plasmacytoid), their immunobiological functions, their role in humoral and T-cell immune responses, anergy and tolerance are considered. The possibility of obtaining cellular immunobiological products (adjuvant and tolerogenic) for immunotherapy of oncological, infectious and autoimmune diseases on their basis is analyzed.

Keywords: monocytes, macrophages, myeloid and plasmacytoid dendritic cells, inflammation, immune response

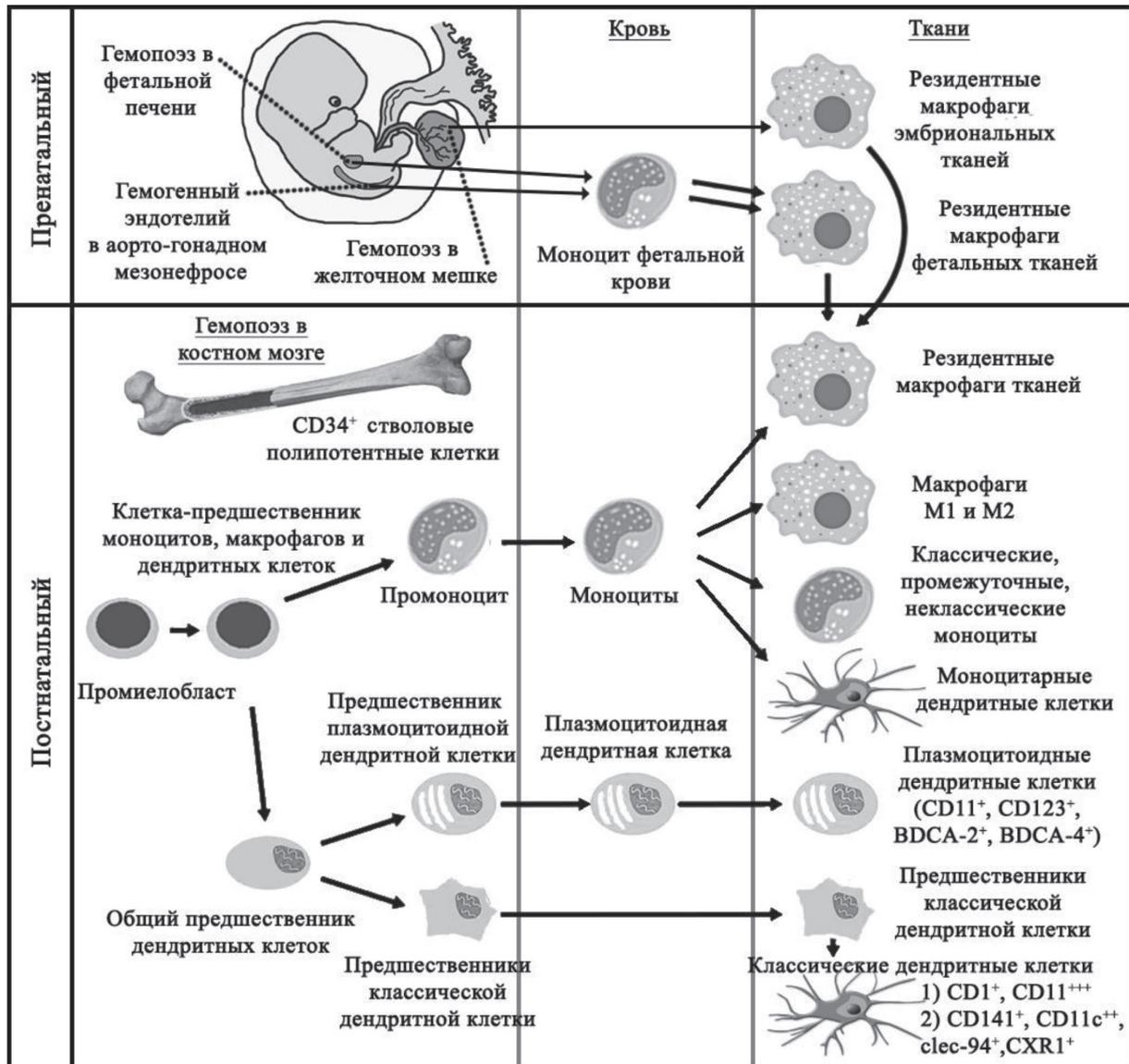
For citation: Titov L. P. Monocytes, macrophages, dendritic and myeloid suppressor cells: genesis, classification, immunobiological properties. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 363–382 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-363-382>

Введение. Успешное завершение международного проекта по секвенированию и аннотации генома человека в конце XX в. ускорило развитие фундаментальной и прикладной иммунологии, становление нового направления – иммуномики [1]. Иммунная система человека, подвергаясь атакам микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов и простейших), воздействию химических и физических факторов внешней среды, постоянно эволюционирует, что реализуется посредством механизмов преобразования генома (генов) человека (несинонимичных и синонимичных замен

нуклеотидов, вставок, делеций, дупликаций, реаранжировок и гипермутаций) с целью обеспечения быстрого естественного и адекватного по силе специфического реагирования на генетически чужеродные субстанции, представляющие угрозу состоянию здоровья [2].

Разнообразие и эффективность специфических иммунологических реакций организма человека определяется спектром поверхностных антигенспецифических рецепторов Т- и В-лимфоцитов и селекцией их клонов в ходе иммунного ответа на чужеродные и аутоантигены [3]. Вместе с тем активация лимфоцитов и развитие иммунного ответа невозможны без кооперативного участия дополнительных клеток нелимфоидной природы, обладающих адгезией, фагоцитозом, переработкой и презентацией антигенов [4, 5]. Впервые эти клетки были идентифицированы И. Мечниковым как микро- и макрофаги [6]. R. van Furth [7, 8] обосновал связь моноцитов крови с макрофагами и сформировал представление о системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Позднее R. Steinmann и Z. Cohn [9] обнаружили новый тип клеток своеобразной морфологии, покрытых ворсинками наподобие вуали. Из-за наличия множественных выростов цитоплазмы (дендронов) они были названы дендритными клетками (ДК). ДК гетерогенны, различаются онтогенезом, локализацией, спектром экспрессируемых поверхностных, секретлируемых молекул, функциональным потенциалом [10]. В настоящее время под термином «система мононуклеарных фагоцитов» понимают совокупность клеток миелоидного происхождения, включающую костномозговые предшественники, циркулирующие моноциты, резидентные макрофаги и ДК [11] (см. рисунок). Физиологическая сеть клеток СМФ периферической крови и органов включает совокупность субпопуляций с уникальным фенотипом, профилями транскрипции и соответствующими функциями. Клетки мононуклеарных фагоцитов обладают способностью захватывать, поглощать, процессировать и транспортировать чужеродные материалы (антигены) из крови, периферических тканей и слизистой кишечника в лимфоидные органы с последующей презентацией клоном наивных Т-клеток. Развитие каждого типа этих клеток находится под строгим контролем транскрипционных факторов, обеспечивающих прохождение критических этапов дифференцировки. На основе пластичности этих клеток, способности процессировать и презентировать иммуногенные пептиды субпопуляциям Т-лимфоцитов разрабатываются инновационные персонализированные вакцины для лечения рака, хронических инфекций и аутоиммунных заболеваний [12]. Вместе с тем уровень знаний о биологии клеток СМФ, их роли в иммунном ответе, анергии, толерантности, реакциях гиперчувствительности и аутоиммунитета (схема генеза клеток СМФ представлена на рисунке) еще недостаточен, что указывает на необходимость более пристального внимания исследователей к данной проблеме и углубленных исследований в области иммунофизиологии и иммунопатологии [13]. Для идентификации клеток СМФ разработана панель моноклональных антител, позволяющая определять до 10 субпопуляций моноцитов, макрофагов и ДК [14].

Моноциты (англ. *monocytes*). Моноциты – популяция самых крупных (12–20 мкм) лейкоцитов периферической крови с компактным овоидной и/или бобовидной/почкоподобной формы ядром, относительно широкой каймой цитоплазмы и цитоплазматическими везикулами. Они обладают фагоцитозом, процессингом антигенов, антигенпрезентацией, секрецией цитокинов, регуляторной и эффекторной функциями [15]. Клетки моноцитарной линии образуются из костномозговых предшественников: монобластов и промоноцитов. Направленная дифференцировка монобластов в промоноциты и моноциты находится под влиянием колониестимулирующего фактора для гранулоцитов и макрофагов (КСФ-ГМ), колониестимулирующего фактора для моноцитов (КСФ-М), фактора стволовых клеток, рецептора тирозин-киназы 3, транскрипционного фактора PU.1 и цитокинов – ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-34 [16]. Циркулирующие в крови моноциты экспрессируют комплементарные КСФ, цитокинам и хемокинам рецепторы. Зрелые моноциты посредством рецепторов эффективно связывают ростовые факторы и цитокины, что изменяет их функциональную активность и содержание в крови. Снижение продукции КСФ-М угнетает пролиферативные свойства моноцитов, а повышение концентрации усиливает пролиферацию резидентных макрофагов и рекрутирование моноцитов из костного мозга по градиенту концентрации секретлируемого макрофагами хемокина CCL2. КСФ-ГМ участвует в дифференцировке мононуклеарных фагоцитов, особенно в легочной ткани, поддерживает экспансию и дифференциацию моноцитов



Онтогенез и дифференцировка клеток системы мононуклеарных фагоцитов в пре- и постнатальном периоде
 Ontogeny and differentiation of cells of the mononuclear phagocyte system in the pre- and postnatal period

in vitro, что используют при получении моноцитарных ДК (моДК) [17]. Активная стимуляция кроветворения и продукции моноцитов достигается также воздействием ИЛ-1 и ФНО на клетки микроокружения и повышением ими продукции КСФ-ГМ, КСФ-М и ИЛ-6. Ингибиторами кроветворения являются ТФР-бета, действующий на широкий спектр клеток, а также ФНО- α и ИЛ-4, влияющие на уровне поздних предшественников миелопоэза. В клинической практике для стимуляции кроветворения при постцитостатической цитопении, трансплантации костного мозга, лечении нейтропении, апластической анемии и миелодисплазии, острых лейкозах, анемии на фоне уремии и злокачественных опухолях применяются рекомбинантные КСФ-ГМ, КСФ-Г и эритропоэтин [18]. Относительное содержание моноцитов в периферической крови составляет 2–9 % от всех лейкоцитов, а абсолютное варьируется от $(0,2–0,8) \cdot 10^9/\text{л}$ у взрослых до $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ у новорожденных. Считается, что 50 % от общего содержания моноцитов в организме локализуется в селезенке и используется в качестве резерва. В периферической крови моноциты циркулируют в течение нескольких дней (период полужизни 71 ч), после чего мигрируют в ткани, восполняя популяцию тканевых макрофагов. Моноциты, не рекрутированные в ткани, погибают в результате апоптоза и удаляются из организма. Продолжительность жизни моноцитов, рекрутированных

в очаг воспаления, вследствие включения программы ингибции апоптоза пролонгируется. При ряде физиологических и патологических состояний, а также под воздействием лекарственных препаратов содержание моноцитов в крови изменяется [15]. Идентификацию клеток моноцитарной линии осуществляют с помощью проточной цитометрии с применением линиеспецифичных моноклональных антител к поверхностным маркерам. Только несколько маркеров, выявляемых моноклональными антителами, относятся к моноцитспецифичным, тогда как другие специфичны для определенной стадии жизненного цикла [19]. Для более точной их идентификации используют комбинацию нескольких специфичных маркеров. Большинство (>95 %) циркулирующих моноцитов экспрессируют CD11c⁺ и отличаются от ДК дополнительной экспрессией CD14⁺. Зрелые циркулирующие моноциты характеризуются экспрессией CD14 (ко-рецептор для липополисахарида (ЛПС) бактерий), CD13 (аминопептидаза-N), CD16 (Fc-gammaIII), CD33 (сиалоадгезин), CD11b (интегрин-альфа), CD18 (интегрин-бета), CD4^{dim} (ко-рецептор HLAII класса) и CD64 (FcR1-рецептор). Анализ экспрессии поверхностных маркеров моноцитов дает возможность получить информацию об адгезивной активности [CD54 (ICAM-1), CD49 (VLA-1a)], состоянии активации (CD68, CD69 и HLA-DR), наличии аксессуарных молекул активации Т-лимфоцитов (CD70, CD80, CD86) и хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5). Интенсивность экспрессии рецепторного аппарата моноцитов варьируется в зависимости от степени зрелости и функциональной активности клеток и достигает 20–30 тыс. мол/кл. Несмотря на высокий уровень экспрессии молекул II класса и способность презентировать иммуногенные пептиды Т-клеткам, в целом они являются слабыми стимуляторами иммунного ответа [19], но продукция цитокинов и кооперация с ДК в переработке антигенов позволяет им поддерживать адаптивный иммунный ответ. Активированные моноциты обладают киллерной активностью, опосредствованной комплементзависимой цитотоксичностью.

В соответствии с новой классификацией международного общества иммунологов моноциты человека на основе различий в экспрессии молекул CD14, CD16 и хемокиновых рецепторов CCR2 и CX3CR1 подразделяются на три субпопуляции [19, 20].

Классические моноциты (англ. *classical monocytes*). Составляют менее 10 % от всех лейкоцитов и около 85 % от всех моноцитов, активно мигрируют в места воспаления, экспрессируют ряд основных (CD14⁺⁺, CD16⁻CD64⁺, CCR2⁺, CX3CR1⁻) и дополнительных (CD62L⁺, HLADR⁺, CD163⁺) маркеров. Они продуцируют как про-, так и противовоспалительные медиаторы, и их основной функцией являются фагоцитоз и противомикробная активность. При стимуляции ЛПС они в значительных количествах синтезируют ИЛ-10 и слабо продуцируют ФНО-α. Профилирование генов свидетельствует об экспрессии ими молекул, участвующих в ангиогенезе, заживлении ран и свертывании крови [21].

Промежуточные моноциты (англ. *intermediate monocytes*). Составляют около 5 % от всех моноцитов, экспонируют на мембране основные (CD14⁺⁺, CD16⁺, CCR2^{mid}, CX3CR1^{high}, CCR5⁺) и промежуточные (CD62L⁺, CD64⁻, HLADR⁺⁺, CD163⁺) молекулярные маркеры, обладают фагоцитарной активностью, процессированием и презентацией антигенов, участвуют в воспалении. В ответ на стимуляцию ЛПС слабо продуцируют пероксидазу и в значительных количествах – ИЛ-1b и ФНО-α. Для них характерна селективная экспрессия CCR5 рецептора (ко-рецептора ВИЧ), а также ассоциация с кардиоваскулярной патологией [22]. При инициации воспалительной реакции субпопуляции классических и промежуточных моноцитов мигрируют в ткани, инфильтрируют их, принимают участие в репаративных процессах. Миграцию моноцитов в ткани стимулируют хемоаттрактантный белок моноцитов MCP-1 и взаимодействие рецепторов с лигандами CCR2/CCL2 и/или CCR5/CCL5. Моноциты данного фенотипа экспрессируют высокий уровень хемокиновых рецепторов CCR2, CXCR4 и низкий уровень CX3CR1, продуцируют про- и противовоспалительные цитокины (ИЛ-10), определяющие интенсивность локального и системного воспаления [23].

Неклассические моноциты (англ. *non-classical monocytes*). Составляют примерно 10 % от всех моноцитов, экспрессируют основной (CD14⁺ (CD14^{dim}), CD16⁺⁺, CCR2, CX3CR1⁺) и дополнительный (CD62L⁻, CD64⁻, HLADR⁺⁺, CD163⁻) спектр молекул, обеспечивают локальное патрулирование тканей, включая стенки сосудов, мигрируют в невоспаленные ткани в результате взаимодействия мо-

лекул CX3CR1/CCL3 и воздействия лейкоцитарного антигена семейства интегринов – LFA-1. В ответ на взаимодействие с ДНК и РНК они продуцируют ИЛ-1b, ФНО- α , интерферон-альфа. Повышенное содержание данной субпопуляции ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями. Патрулирующие моноциты экспрессируют высокий уровень рецепторов TLR-7, CX3CR1, молекул II класса и низкий уровень CCR2, распознают микробные паттерны, обладают противовоспалительным эффектом, дифференцируются в резидентные тканевые макрофаги (РТМ). Они активно реагируют на инфекцию, эффективны в противовирусной защите организма, восстанавливают структуру тканей [24]. В норме имеет место баланс субпопуляций моноцитов и ДК в периферической крови, который может нарушаться при различных заболеваниях.

Моноцитоз (англ. *monocytosis*). Повышенное относительное (до 10–11 %) и абсолютное (> 800 кл/мкл) содержание моноцитов в крови рассматривается как моноцитоз. Наблюдается это состояние при бактериальных (сифилис, туберкулез, бруцеллез, бактериальный эндокардит) и вирусных (эпидпаротит, корь, краснуха, ВИЧ) инфекциях, паразитарных (малярия, трипаносомоз, лейшманиоз) инвазиях, а также при аутоиммунных (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, хронический язвенный колит, саркоидоз, лимфогранулематоз), онкологических (рак яичников, молочной железы, толстой кишки, моноцитарный лейкоз) и кардиоваскулярных (инфаркт миокарда, артериит, аневризма аорты) заболеваниях [25]. При воспалении под воздействием фактора, стимулирующего моноцитопоз, количество моноцитов в крови увеличивается в несколько раз, а период их полужизни сокращается до 12 ч. Рекрутированные из костного мозга клетки мигрируют в участки воспаления в тканях. В результате активации и последующей миграции в ткани моноциты достигают конечной стадии своей дифференциации – тканевых макрофагов. Циркулирующие в периферической крови непродолжительное время моноциты являются предшественниками РТМ и более специализированных клеток, таких как остеокласты и ДК. При онкологических заболеваниях моноциты рекрутируются из крови в ткань опухоли и могут ингибировать механизмы Т-клеточного противоопухолевого иммунитета [26]. Моноцитоз ассоциируется также с повышенным риском развития атеросклероза. Локальная продукция хемокинов CCL2 и CCL5 стимулирует миграцию моноцитов в стенку артерий, аккумуляцию их субэндотелиально и дифференциацию в макрофаги. Последние участвуют в образовании и повреждении атеросклеротических бляшек, что является важнейшим звеном прогрессирования атеросклероза и может привести к сужению и блокаде сосудов, инфаркту миокарда, инсульту или сердечной недостаточности [21]. На поздних стадиях миокардита моноциты способствуют заживлению участка повреждения. Выявление повышенного количественного содержания и дисбаланса субпопуляций моноцитов в периферической крови у пациентов с кардиоваскулярной патологией позволит более эффективно формировать группы риска и применять оптимальные методы лечения и профилактики.

Моноцитопения (англ. *monocytopenia*). Стойкое снижение моноцитов в крови до менее 3 % (<200 кл/мкл) рассматривается как моноцитопения. Молекулярные механизмы генеза ослабленной продукции моноцитов изучены недостаточно. Моноцитопенией проявляются начальные стадии ряда инфекций (хронической лимфоцитарной лейкемии, тяжелых форм туберкулеза, СПИДа), апластической анемии, лейкозов (волосато-клеточного), моно-МАК-синдрома (моноцитопении с микобактериум авиум комплексным синдромом), системной красной волчанке, ревматоидном артрите, дефиците витамина В12. Для лиц с моноцитопенией характерен низкий риск развития кардиоваскулярных заболеваний, но повышенная восприимчивость к инфекциям, вызываемым микобактериями, грибами, папилломавирусами, а также к онкологическим заболеваниям [25].

Регуляция содержания моноцитов в крови. Регулярные физические упражнения в течение 6 недель приводят к снижению содержания моноцитов и триглицеридов в крови, повышают чувствительность клеток к инсулину, снижают индекс массы тела. Воздействие теплом и холодом повышает уровень моноцитов в крови. Гормон роста и лептин способствуют увеличению количества лейкоцитов, включая и моноциты. Витамин Д3 стимулирует уровень моноцитов, а витамин С, ингибируя программированную гибель клеток, продлевает их жизнь. Хронически употребляющие алкоголь лица имеют повышенную проницаемость слизистой кишечника, что облегчает поступление ЛПС бактерий в кровь, повышает содержание моноцитов, усиливает продукцию ФНО- α и инициирует воспаление [25].

Кортикостероиды, интерферон-альфа, ФНО- α и радиотерапия снижают содержание моноцитов в крови, а высокие дозы вызывают моноцитопению. Эстроген и прогестерон также снижают уровень моноцитов в крови, что объясняет угнетение Т-клеточного иммунитета при беременности. Инфликсимаб ускоряет гибель моноцитов, способствует угасанию хронического воспаления при болезни Крона и язвенном колите. Низкий уровень моноцитов в крови может быть обусловлен как снижением скорости их образования в костном мозге из-за недостаточности продукции ростовых и транскрипционных факторов, так и замедлением их миграции из костного мозга в кровь [25]. Между содержанием моноцитов в крови и гемолитической активностью классического пути системы комплемента имеется положительная взаимосвязь [27]. Отношение содержания моноцитов в 1 мкл к активности классического пути комплемента в 1 мл сыворотки крови – моноцит-комплементарный индекс (МКИ) [28] ассоциируется с клиническими формами острых и хронических инфекционных заболеваний, коррелирует с содержанием Т-клеток и размером кожных тестов гиперчувствительности замедленного типа [29]. Тяжелые и осложненные формы дифтерии характеризуются достоверно сниженным значением МКИ ($p < 0,05$) [30].

Макрофаги (англ. *macrophages*). Макрофаги являются активными участниками хронического воспаления тканей, а моноциты рекрутируются из костного мозга и периферической крови в очаги воспаления, включая стенку сосудов, для замещения РТМ [8]. Они имеют диаметр около 21 мкм. В противоположность моноцитам макрофаги являются функционально более зрелыми клетками с длительным периодом полужизни, способны определять форму и размеры возможных мишеней, кооперируются в осуществлении функций [31], проявляют высокую протеолитическую и слабую антигенпрезентирующую активность, играют первостепенную роль в поддержании тканевого гомеостаза, разрушая и удаляя клеточный дебрис, патрулируют ткани, перемещаясь посредством амебоидных движений. Вместе с тем они могут быть инициаторами воспаления, продуцируя хемокины CCL2, CXCL1, фактор, ингибирующий макрофаги (MIF), и цитокины ИЛ-6 и ФНО- α , привлекающие в очаг воспаления другие типы клеток и активирующие их [32]. Макрофаги берут свое начало от миелоидных фетальных предшественников и моноцитов (см. рисунок), но могут локально самообновляться путем пролиферации [32–36]. Большинство тканей организма характеризуется наличием РТМ, а разнообразие локального тканевого микроокружения определяет их фенотипическую и функциональную гетерогенность. Анализ профилей экспрессии генов макрофагов из разных тканей выявил всего два общих для всех субпопуляций гена, кодирующих CD64 и MerTK [37]. При ряде первичных иммунодефицитных состояний отмечаются моноцитопения и отсутствие циркулирующих и тканевых ДК при относительно сохраненной функции макрофагов [36, 38]. Активированные макрофаги имеют период полужизни от нескольких дней до нескольких недель.

Четкие молекулярные маркеры, дифференцирующие ТРМ от инфильтрирующих, отсутствуют. При артериитах резидентные макрофаги плотно инфильтрируют ткань стенки артерий, располагаясь преимущественно в адвентиции [39]. Локальное восстановление популяции макрофагов артерий зависит от взаимодействия CX3CRI-рецептора с CX3CLI-лигандом, экспрессируемым мезенхимальными стволовыми клетками (МСК). В дополнение к экспрессии основных маркеров макрофагов, включая CD64, MerTK, CD11b, макрофаги артерий экспрессируют эндотелиальный рецептор гиалуроновой кислоты лимфатических сосудов (Lyve-1) [39].

Mer⁺TK⁺CD64⁺ макрофаги выполняют важные функции в воспалении, гомеостазе и репарации тканей. Вследствие их различной функциональной роли и морфологии они формируют ряд фенотипов (субпопуляций), включающих классические (провоспалительные, или M1, макрофаги) и альтернативные (противовоспалительные, ранозаживляющие, или M2, макрофаги) (см. таблицу). В свою очередь среди M2 макрофагов выявляют еще три субпопуляции – M2a, M2b и M2c. В процессе стимуляции M1 макрофаги продуцируют цитокины воспаления и ростовые факторы VEGF и FGF, регулирующие функцию Т-лимфоцитов. Кроме того, CD4⁺Th1 типа локально продуцируют интерферон-гамма, поляризуя наивные моноциты в макрофаги M1 фенотипа [40].

Провоспалительные, или M1, макрофаги (англ. *proinflammatory or M1 macrophages*) еще называют классически активированными макрофагами (КАМ). Наивные макрофаги поляризуются в M1 фенотип обработкой клеток *in vitro* интерфероном-гамма, клеточными стенками бактерий,

воздействием ЛПС и/или в комбинации с ФНО- α [41]. М1 макрофаги продуцируют высокий уровень ИЛ-12, оксида азота (NO), низкий уровень ИЛ-10, активируют CD4⁺ Th1 типа [42]. Поляризация макрофагов в М1 и М2 фенотип изменяет спектр экспрессируемых маркеров (CD68⁺/CD80⁺ и CD68⁻/CD163⁺ соответственно), цитоскелет и морфологию клеток [43]. В зависимости от меняющихся условий микроокружения субпопуляция М1 макрофагов может трансформироваться в субпопуляцию М2 и наоборот. В свою очередь, цитокины, продуцируемые М1 макрофагами, усиливают элиминацию патогенных микробов и удаление фрагментов некротизированных клеток. Чрезмерная активация, равно как и угнетение ответа М1 макрофагов, регулируется CD4⁺Th17⁺ клетками, повышенная активность которых ассоциируется с повреждением тканей, а недостаточность функции – с развитием аутоиммунных заболеваний [44].

Противовоспалительные, или М2, макрофаги (англ. *anti-inflammatory or M2 macrophages*) фенотипа хорошо известны как альтернативно активированные макрофаги (ААМ) вследствие различий активационных сигналов в сравнении с М1 макрофагами. Они активируются при обработке клетками грибов, простейших, иммунными комплексами, фрагментами белков компонента, апоптотическими клетками, ростовыми факторами и цитокинами (КСФ-М, ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10, ФНО- β), стимулируют CD4⁺ Th2 типа [45]. М2 макрофаги обладают высокой фагоцитарной активностью, продуцируют компоненты внеклеточного матрикса, ангиогенные и хемотаксические факторы, способствуют заживлению тканей. Эти клетки участвуют в аллергическом воспалении, стимулируют рост опухолевых клеток, могут быть эндогенным резервуаром различных патогенов. Они подразделяются на М2а, М2б и М2с субпопуляции на основе активационных сигналов, молекулярных маркеров и функционального разнообразия (см. таблицу). Наивные макрофаги при обработке *in vitro* ИЛ-4 или ИЛ-13 приобретают М2а фенотип, а под воздействием иммунных комплексов в комбинации с агонистами толл-рецепторов и ИЛ-1а трансформируются в фенотип М2б. Добавление к культуре клеток макрофагов ИЛ-10 формирует фенотип макрофагов М2с. М2а макрофаги под влиянием ИЛ-4/ИЛ13 повышают продукцию аргиназы 1, коллаген- и фибробласт-стимулирующих факторов, образуют внеклеточный матрикс и стимулируют заживление ран [42]. М2б и М2с макрофаги угнетают воспалительную реакцию путем секреции ИЛ-10, проявляя таким образом толерогенные свойства. Выделяют еще М2d категорию макрофагов, активируемую ИЛ-6 и аденозином [46]. Субпопуляции макрофагов принимают участие в развитии атеросклероза. М1 инициируют воспаление, а М2 удаляют из сосудов холестерол и формируют атеросклеротические бляшки. Иммунобиологическая характеристика субпопуляций макрофагов представлена в таблице.

Иммунобиологическая характеристика субпопуляций макрофагов
Immunobiological characteristics of macrophage subpopulations

Субпопуляция	Агенты поляризации	Специфичные маркеры	Экспрессия генов
I. Классически активированные макрофаги (КАМ или М1)			
М1	ИФН- γ , ФНО- α , ЛПС, ГМ-КСФ	CCR7 ⁺ , CD80 ⁺ , HLAII ⁺ , CD68 ⁺	ИЛ-1-бета, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-23, iNOS, ИНФ- γ , CXCL10, CXCL11, CCL1, CCL5, VEGF, FGF
II. Альтернативно активированные макрофаги (ААМ или М2)			
М2а	ИЛ-4, ИЛ-13	CD206 ⁺ , MerTK ⁺ , CD64 ⁺	CCL17, CCL18, CCL22, PDGF-BB, TIMP-3, аргинин1, YM1, ИЛ27R, CXCR4, IGF-1
М2б	Иммунные комплексы, агонисты TLRs, ИЛ-1	CD86 ⁺ , HLAII ⁺	IL-10, CCL1, CXCL3, IL-6, TNF- α , SPHK1, iNOS
М2с	IL-10, кортикостероиды	CD163 ⁺ , HLAII ⁺	IL-10, MMP9, IL-1b
М2d	IL-6, аденозин		

Дендритные клетки (англ. *dendritic cells*). Дендритные клетки (ДК) – это семейство субпопуляций крупных (15–20 мкм) антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения круглой, овальной или полигональной формы с эксцентрически расположенным ядром, многочисленными разветвлениями и отростками мембраны, присутствующими на разных стадиях созревания в следовых количествах в крови, лимфоидных и нелимфоидных органах [47].

Вследствие наличия множественных выростов цитоплазматической мембраны ДК имеют большую площадь поверхности, что позволяет им активно взаимодействовать с внешней средой, распознавать паттерны микробов, погибших клеток, растворимые молекулы, другие клетки организма и обеспечивать активацию первичного (наивного) и вторичного В-зависимого и Т-клеточного иммунного ответа (клетки памяти). С момента открытия R. Steinmann, Z. Cohn [9] этих клеток их называют естественными адьювантами иммунного ответа. В периферической крови их содержится менее 2 %. ДК характеризуются сложной фенотипической и функциональной гетерогенностью. Наиболее приемлемая модель их происхождения предполагает, что они имеют общего миелоидного предшественника (ОМП) и/или общего лимфоидного предшественника (ОЛП), дающих начало классическим, или конвенциональным, клеткам – кДК (cDC) или плазмацитоидным клеткам – пДК (pDC) [48] (см. рисунок). Предшественники ДК в костном мозге дифференцируются в незрелые клетки с высокой активностью эндоцитоза и слабой способностью активировать Т-лимфоциты, составляют основную массу клеток, мониторирующих внутреннюю среду организма. Воздействие молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (ПАМПС), и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением тканей (ДАМПс), а также сигналов воспалительных цитокинов стимулирует их созревание. Активация и созревание ДК ассоциируются с повышением экспрессии молекул II класса, молекул ко-стимуляции – CD80, CD86 и CD40, хемокинового рецептора CCR7, продукцией цитокинов, активацией других типов клеток врожденного иммунитета, повышением миграции [49, 50]. При сепсисе содержание обеих субпопуляций ДК в периферической крови и селезенке снижается, а функциональные нарушения длительно сохраняются. Снижение ДК в периферической крови коррелирует с тяжестью течения заболевания и повышает риск смертельного исхода. При этом ДК экспрессируют низкий уровень молекул II класса и продуцируют ИЛ-10, что приводит к их неспособности обеспечить быстрый и адекватный Т-клеточный иммунный ответ [51]. Незрелые ДК фагоцитируют и умерщвляют микроорганизмы, расщепляют молекулы белков до пептидов, созревая при этом до стадии представления последних на поверхности мембран клеток в комплексе с HLA молекулами I–II класса (иммуногенные комплексы) наивным Т-клеткам. Они также способны отщипывать и поглощать фрагменты мембран собственных клеток. При контакте с антигеном ДК активируются и дифференцируются в зрелые клетки, мигрирующие в лимфатические узлы [52]. В костном мозге общие предшественники гранулоцитов, макрофагов и ДК (ПДК-ГМ) имеют иммунофенотип $Lin-CD34^+CD38^+CD10^-CD45RA^+Flt3^+CD123^+M-CSFR^-$. Приобретение способности экспрессировать рецепторы для M-CSF изменяет их фенотип, они могут дифференцироваться в макрофаги и ДК [53]. Предшественники макрофагов и ДК усиливают экспрессию CD123, что направляет их дифференциацию в классические (кДК) и более лимфоидного характера плазмацитоидные клетки (пДК).

Субпопуляции ДК (англ. *dendritic cells subpopulations*). Циркулирующие в периферической крови ДК представлены предшественниками костного мозга и созревающими ДК, праймированными чужеродными антигенами и мигрирующими в периферические лимфоидные образования [54]. В отличие от моноцитов субпопуляции ДК праймируют клоны наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Для эффективного праймирования *in vitro* $CD8^+$ Т-клеток этими субпопуляциями необходима стимуляция TLRs или помощь $CD4^+$ Т-лимфоцитов [55]. ДК характеризуются более длительным периодом полужизни в сравнении с моноцитами и макрофагами. Незрелые ДК могут длительное время сохраняться в неактивном состоянии.

В соответствии с современной классификацией ДК подразделяют на ряд субпопуляций – миелоидные (классические/конвенционные) (англ. *myeloid (classical/conventional)*) – мДК (mDC), плазмацитоидные (англ. *plasmacytoid*) – пДК (pDC) и моноцитарные (англ. *monocytoid*) – моДК (moDC) [56, 57]. Кроме того, по степени зрелости их подразделяют на незрелые – нзДК (immDC) и зрелые – зДК (matDC).

Миелоидные ДК образуются из костномозговых предшественников, которые циркулируют в периферической крови, мигрируют в ткани и дифференцируются в незрелые ДК. Конвенционные ДК имеют иммунофенотип $CD11c^+$, $aHLA-DRII^+$, $CD123dim$ подразделяются на кДК1 (cDC1) ($BDCA-3^+/CD141^+$) и кДК2 (cDC2) ($BDCA-1/CD1c^+$) субпопуляции, презентующие

иммуногенные пептиды CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитам. Субпопуляция клеток, несущих CD141⁺, считается более эффективной. CD1c⁺ кДК ко-экспрессируют молекулы CD11b и CD11c, тогда как CD141⁺ кДК слабо экспрессируют CD11c и CD11b, но селективно экспрессируют CLEC9A. Развитие миелоидных кДК1 зависит от функции ряда транскрипционных факторов – GATA-2, PU.1, GF11, Id2, IRF8, BATF3 и IKZF1. Дополнительными факторами дифференцировки в костном мозге являются КСФ-ГМ и ИЛ-4 [58]. Они рассматриваются как субпопуляция, стимулирующая CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетки, а также как естественные киллеры. Развитие субпопуляции миелоидных кДК2 также детерминируется рядом транскрипционных факторов – GATA2, PU.1, GF11, ID2, ZEB2, RELB, IRF4, NOTCH2 и KLF4. Данная субпопуляция эффективна в инициации иммунного ответа при раневой инфекции. Незрелые ДК характеризуются фенотипом CD11c⁺, CD86⁻, HLA-II^{low}, CD40⁻, CD80^{low}, CD54^{low}, OX40⁻, CD8⁻. Зрелые кДК имеют фенотип CD11c⁺, CD83⁺, CD86⁺, HLA-I^{high}, HLA-II^{high}, CD40⁺, CD80⁺, CD54⁺, OX40⁺ и CD8⁻. Субпопуляции CD141⁺ и CD1c⁺ обнаружены в крови, лимфатических узлах, селезенке и нелимфоидных тканях, включая кожу, печень, легкие и кишечник [59]. Они различаются по спектру TLRs и характеру ответной реакции. CD1c⁺ кДК не экспрессируют TLR9, а CD141⁺ кДК имеют высокий уровень экспрессии TLR2, TLR6, TLR8 и низкий – TLR7 и TLR9. При активации клеток посредством TLR-3 CD1c⁺ кДК продуцируют широкий репертуар секретируемых белков, включая ИЛ-1б, ИЛ-12, ИЛ-6, ФНО-α, CXCL8/ИЛ-8, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL-10. Обе субпопуляции продуцируют ИЛ-12p70 [60]. В коже имеется новая субпопуляция ДК – CD5⁺, дифференцирующаяся из гематопозитических предшественников с фенотипом CD34-CD123⁺CD45RA⁺CD117(dim).

Плазмацитоидные ДК. К пДК относят клетки иммунофенотипа Lin-HLA-DR⁺, CD303, CLEC4, (BDCA-2), CD304, NRP1 (BDCA-4 или нейропиплин), циркулирующие в крови и лимфатических узлах. Развитие пДК регулируется транскрипционными факторами E2-2, негативно регулируемым транскрипционным фактором ID2. Баланс активности этих транскрипционных факторов определяет дифференцировку этих двух линий ДК – мДК и пДК. Они плохо экспрессируют антигены миелоидной линии – CD11b, CD11c, CD13CD33, но экспрессируют молекулу CD45RA⁺, которая угнетает дифференцировку предшественников ДК в мДК. Кроме того, они экспрессируют CD4, вариабельно – CD2, CD5 и CD7, могут нести гены Т-клеточного рецептора и иммуноглобулинов. Данная субпопуляция является основным эффекторным типом ДК вследствие способности продуцировать в 1000 раз больше молекул интерферонов первого типа или альфа/бета-интерферонов при вирусной инфекции. Кроме того, они экспрессируют высокий уровень эндосомальных молекул TLR7 и TLR9, распознающих нуклеиновые кислоты микробов и погибших клеток хозяина [61]. В состоянии покоя пДК являются слабыми активаторами наивных CD4⁺ Т-клеток из-за сниженной фагоцитарной активности, низкой экспрессии молекул II класса и рецепторов ко-стимуляции [62]. В отсутствие стимулирующих сигналов они толерогенны и участвуют в индукции Т-клеточной анергии и регуляторных Т-клеток [63]. При стимуляции они приобретают характерную для ДК морфологию, усиливают экспрессию молекул II класса и молекул ко-стимуляции, дифференцируются в зрелые АПК, активирующие наивные CD4⁺Т-клетки, регулируют ответ Th1, Th2 и Th17. Эти клетки локализуются в Т-зависимых зонах лимфоидных органов, ингибируют противоопухолевый иммунный ответ (повышенный уровень интерферона-альфа выявляется во многих опухолях). На мембране пДК экспрессируют индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО), трансформирующую молекулы триптофана, необходимые для активации Т-лимфоцитов и генерации регуляторных Т-клеток [64]. Разработка методов и препаратов модуляция функции пДК является перспективным направлением в регуляции их функций и в восстановлении противоопухолевого иммунитета [65, 66].

Клетки Лангерганса (англ. *Langerhans cells*). Длительное время клетки Лангерганса (КЛ) оставались недостаточно исследованными. Ситуация изменилась в последние 10–15 лет. Эти клетки составляют 3–5 % от всех ядерных клеток эпидермиса, локализуются преимущественно в эпидермисе кожи и тесно ассоциированы с кератиноцитами. Кроме того, они выявлены в слизистой ротовой полости и влагалища. По форме они подобны макрофагам и ДК. На мембране этих клеток экспрессируются молекулы CD1a, CD1c, CD11c⁺, HLA-DRII⁺, лектин С-типа – лангерин (CD207). В цитоплазме содержат крупные гранулы [67]. Регуляция КЛ связана с трансфор-

мирующим ростовым фактором бета и ассоциированными с ним транскрипционными факторами – PU.1, Id2 и RUNX3 [68]. В коже при распознавании чужеродных молекулярных паттернов КЛ продуцируют провоспалительные цитокины и рекрутируются в лимфатические узлы. Интерлейкин 34, продуцируемый кератиноцитами, влияет на их развитие, гомеостаз и регенерацию. У пациентов с atopическим дерматитом в биоптатах кожи выявляется значительное присутствие КЛ, Th2, Th17. Они стимулируют продукцию ИЛ-23 гамма/дельта Т-клетками.

Активация и созревание. В состоянии покоя ДК являются незрелыми, но праймированными и готовыми для взаимодействия с антигеном посредством разнообразных механизмов. Инфекция или повреждение тканей индуцирует клетки естественного иммунитета (моноциты, макрофаги, ДК, нейтрофилы) к распознаванию молекулярных паттернов патогенов и/или молекулярных паттернов повреждения тканей. Основными молекулярными паттернами клеток системы мононуклеарных фагоцитов являются толл-подобные рецепторы (TLRs), NOD-подобные рецепторы и индуцибельный ген-1 ретиноидной кислоты [69]. При взаимодействии патогенов с рецепторами и под воздействием их активационных сигналов в ДК запускается комплекс сложных молекулярных биохимических реакций, результатом которых являются экспрессия комплекса генов, изменение фенотипических и функциональных свойств клеток, совокупность которых определяются терминами «активация» и «созревание». В активированном состоянии ДК характеризуются повышенной экспрессией рецепторов хемокинов (CCR7), молекул адгезии, молекул костимуляции (CD54⁺, CD80⁺, CD86⁺⁺), способностью образовывать иммунопротеосомы, синтезировать молекулы I и II класса, а также ИЛ-12. Присутствие последних является сигналом для наивных CD4 Т-клеток дифференцироваться в клетки Th1 типа. Продуцируя значительные количества интерферон-альфа, пДК рекрутируют более активированные макрофаги и стимулируют их к фагоцитозу. Кроме того, происходящие в результате активации молекулярно-геномические изменения стимулируют миграцию в лимфоидные органы и взаимодействие с Т- и В-лимфоцитами [70].

Дендритные клетки тканей. Активированные зрелые ДК лимфатических узлов гетерогенны, представлены CD103⁺ мигрирующими из периферических тканей, а также CD141⁺ и CD1a⁺ ДК. Они экспрессируют высокий уровень молекул CD80⁺⁺, CD86⁺⁺, CD40⁺⁺, HLAII⁺⁺, обладают выраженной антигенпредставляющей активностью Т-лимфоцитам, определяют конечные механизмы реализации естественного и приобретенного иммунитета [71]. В тимусе имеется три субпопуляции ДК: CD8⁺ кДК (50 %), Sigra⁺ кДК (20 %) и пДК (30 %). Миграция их в тимус определяется хемотаксисом, зависимым от CCR2 и CCR9 рецепторов. В селезенке на долю ДК приходится 20 %, и все они являются CD8⁺. Незрелые ДК селезенки проявляют низкий уровень экспрессии молекул HLA II, CD80, CD86, CD40, пролиферируют в присутствии Flt3⁺ и экспрессируют дополнительно молекулы CD205⁺, CD207⁺, Slec9a⁺ [72]. ДК могут мигрировать через эндотелий лимфатических сосудов в дренирующие лимфатические узлы в ответ на воздействие хемокинов CCL19 и CCL21.

В крови и миндалинах основными популяциями являются CD1c⁺ мДК и CD123⁺ пДК. Однако вычлениют и другие, такие как CD16⁺ в крови и CD141⁺ в крови и миндалинах [73]. В кишечнике ДК локализуются преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки и особенно Пейеровых бляшках тонкого кишечника. Они имеют фенотип CD103⁺, CD8⁺, CD207⁺ с низким уровнем экспрессии HLA-DR молекул. Толерогенные свойства ДК кишечника регулируются локальными факторами эпителия. Тимический стромальный фактор эпителиоцитов ингибирует продукцию ИЛ-12 и стимулирует ответ Th2 типа. В мышечном слое слизистой локализуются ДК, экспрессирующие CD103⁺ и CD11b⁺ маркеры [74]. Они продуцируют ретиноидную кислоту и фактор роста тромбоцитов, усиливая образование Т-regs. В коже выявлены две их субпопуляции – лангерин⁺/CD207⁺ эпидермальные КЛ (2–4 %) и DC-SIGN/CD209⁺ ДК кожи [75]. Субпопуляция ДК CD141⁺ эффективна в активации CD4⁺ Т-лимфоцитов. ДК легких также имеют тканеспецифические свойства и могут стимулировать ответ Th-2 типа. В коже выявлена новая субпопуляция ДК – CD5⁺, дифференцирующаяся из гематопозитических предшественников с фенотипом CD34-CD123⁺CD45RA⁺CD117(dim).

Процессирование и презентация ДК экзогенных антигенов. Незрелые ДК из костного мозга расселяются по всему организму и находятся в состоянии ожидания контактов с патогенами.

При этом первичной функцией незрелых ДК является их распознавание, захват и поглощение в эндосомальный компартмент клетки, характеризующийся высоким содержанием эндолизосом и молекул HLA-DR II класса. Антигены при этом подвергаются деградации кислыми протеазами до полипептидов по 13–18 последовательностей, которые затем связываются молекулами II класса, образуя иммуногенный комплекс – пептид + молекулы II класса с последующей его презентацией на мембране клетки и распознаванием антигенспецифическими рецепторами субпопуляций CD4⁺ T-лимфоцитов. В результате формирования двух сигналов – активационного (антигенспецифического) и ко-стимуляторного (неспецифического) происходят активация T-лимфоцитов, стимуляция к пролиферации и развитие иммунного ответа [49].

Процессирование и презентация ДК эндогенных антигенов. Презентация эндогенных антигенов молекулами HLA I класса происходит на мембране всех ядродержащих клеток при деградации цитозольных белков и образовании комплекса пептид + молекулы HLA I класса в эндоплазматическом ретикулуме. Пептиды транспортируются АТФ-зависимым механизмом в эндоплазматический ретикулум транспортерами TAP1 и TAP2. Пептиды могут быть разной длины, но оптимальным является 6–16 аминокислот [66]. Так происходит процессирование антигенов внутриклеточных патогенов – вирусов и бактерий, ускользнувших от расщепления в процессе эндоцитоза, и аутоантигенов. Везикулы с иммуногенным комплексом доставляются на мембрану клеток, где и распознаются CD8⁺ T-лимфоцитами. Макрофаги и ДК являются важнейшими «дирижерами» как провоспалительного, так и противовоспалительного иммунного ответа. Противовоспалительные ДК обладают иммуносупрессивными свойствами, способствуют ослаблению иммунного ответа, созданию и поддержанию толерантности. Они названы регуляторными ДК (регДК) или толерогенными ДК (толДК) [76, 77]. Разработаны методы получения толДК *in vitro*, а также методы получения на их основе клеточных продуктов с целью иммунотерапии аутоиммунных и аллергических заболеваний [78].

Миелоидные супрессорные клетки (МСК). Представлены гетерогенной группой пластичных миелоидных клеток, образуемых из незрелых миелоидных предшественников в костном мозге. Они редко выявляются у здоровых людей и обнаруживаются в крови при различных патологических состояниях. Впервые они выявлены у пациентов с онкологическими заболеваниями, а затем повышенное их содержание обнаружено при сепсисе [79]. Их происхождение и рекрутирование из костного мозга недостаточно изучены, но участие в этом ИЛ-6, ИЛ-10, КСФ-ГМ и толл-рецепторов предполагается. МСК существуют в двух субпопуляциях: первая – моноцитарная субпопуляция (мо-МСК), вторая – субпопуляция полиморфноядерных или гранулоцитарных супрессорных клеток (пмя-СМК или гр-СМК). Миелоидные мо-МСК считаются более зрелыми и экспрессируют CD11b⁺, CD14⁺, HLA-DR^{low/+}, CD15⁻ на их поверхности; пня-МСК считаются менее зрелыми, экспрессируют CD11b⁺, CD15⁺ (или CD66b), CD14⁻, но слабо экспрессируют маркеры Lin⁻. Дефекты дифференциации миелоидных клеток являются одними из основных факторов формирования состояния неответственности (анергии) и иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях, хронических инфекционных заболеваниях и сепсисе [80]. Последствием дефектной дифференциации миелоидных клеток является угнетение естественных механизмов образования моноцитов, макрофагов, ДК и аккумуляция в периферической крови и лимфоидных органах клеток миелоидного происхождения с супрессорной функцией. МСК могут реализовать различные механизмы иммуносупрессии, приводящие к угнетению активации субпопуляций T-лимфоцитов. Продукция иммуносупрессивных факторов (трансформирующего ростового фактора бета (ТРФ-β) и ИЛ-10) и регуляторных T-клеток (Tregs) сопровождается супрессией антигенспецифического CD4⁺Th1-клеточного ответа и поляризацией CD4⁺Th2-иммунного ответа. Их повышенное содержание при сепсисе определяет темпы угнетения иммунного ответа и повреждение тканей. Однако роль и регуляция МСК при заболеваниях не ясна, что и определяет повышенный интерес исследователей к их изучению при разнообразной патологии и особенно к выяснению механизмов их генеза и разработке иммунокорректирующей терапии. Изучение их роли и возможностей регуляции при иммуносупрессивных заболеваниях и вторичных иммунодефицитах позволит быстрее раскрыть и глубже понять механизмы развития аллергических и аутоиммунных процессов.

Заключение. Моноциты, макрофаги и ДК являются наиболее популярными клеточными моделями изучения биологии иммунной системы, разработки методов регуляции функций, установления функциональной роли в иммунном ответе против инфекционных агентов, новообразований, развития реакций немедленного и замедленного типов, иммуносупрессии и толерантности. К настоящему времени достигнут заметный прогресс в понимании морфологических и физиологических свойств этих клеток, их генетической и функциональной гетерогенности, взаимодействия с Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами. Решающую роль в этом оказали технологии культивирования клеток *in vitro*, использование моноклональных антител к поверхностным и внутриклеточным маркерам, а также молекулярно-генетических методов, включая ПЦР-анализ, секвенирование и профилирование генов транскрипционных факторов и основных маркеров методом микроэрепей [81–85]. Интенсивно исследуются закономерности образования и дифференцировки костномозговых предшественников, физиологические ритмы количественных и функциональных изменений, мобилизация клеток-предшественников из костного мозга, миграция в ткани и распределение в организме конечных типов клеток. Полученные в ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований данные свидетельствуют о значительном потенциале клеток СМФ как в обеспечении неспецифических механизмов защиты от инфекции, так и в регуляции специфического иммунного ответа. Вместе с тем патофизиологические закономерности функционирования этих клеток изучены недостаточно. Не установлены причины и механизмы возникновения дисбаланса субпопуляций, не дана интегральная оценка функционирования системы при инфекционных, онкологических, аутоиммунных, аллергических и сердечно-сосудистых заболеваниях, не разработаны препараты и методы коррекции.

Моноциты, макрофаги и ДК привлекают внимание ученых и клиницистов в связи с развитием научных направлений по созданию на их основе клеточных иммунобиологических продуктов для иммунотерапии заболеваний.

Первое направление базируется на получении иммуностимуляторных (адьювантных) аутологичных мДК путем культивирования с КСФ-ГМ и ИЛ-4, додифференциации в незрелые ДК. Дальнейшая стимуляция нзДК фактором некроза опухолей альфа обеспечивает их созревание. Праймирование зрелых ДК антигенами (пептидами мутантных опухолевых белков, пептидов из микробных белков) позволяет восстановить функцию Т-клеточного иммунного ответа пациентов с онкозаболеваниями и хроническими инфекциями [86–88]. Многочисленные исследования в этой области подтверждают клиническую и иммунологическую эффективность персонифицированных вакцин на основе ДК. Данная технология стала все шире применяться в клинической практике.

Второе направление основывается на получении толерогенных клеточных продуктов на основе макрофагов и ДК для иммунотерапии пациентов с аутоиммунными заболеваниями [89, 90]. Применение обоих типов клеточных продуктов представляется безопасным для пациентов, способствует восстановлению нарушенных функций иммунной системы, включая контроль за атипичными клетками, экспансией опухоли, снижает негативные эффекты химиотерапии.

В настоящее время в мире выполняется более 70 научных проектов по разработке новых технологий получения вакцин на основе макрофагов и ДК. Управление по санитарному надзору за качеством медикаментов и пищевых продуктов США (FDA) в 2017 г. одобрило клеточный продукт “Sipulteucel-T” (Provence, США) для иммунотерапии бессимптомного и минимально-симптоматического метастатического рака предстательной железы. Несомненный интерес вызывают исследования по разработке клеточных продуктов на основе макрофагов и ДК с толерогенными свойствами. Важным представляется поиск модуляторов функциональной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов бактериального, растительного и синтетического происхождения. Не вызывает сомнений перспективность подобных разработок в создании биологических продуктов и их лекарственных форм для лечения пациентов, иммунный статус которых характеризуется нарушениями дифференцировки миелоидных клеток, замедленной их мобилизацией, образованием миелоидных супрессорных клеток либо нарушением механизмов иммунологической толерантности и/или избыточным иммунопатологическим ответом на экзо- и ауто-

антигены. В то же время исследователям предстоит не только разработать стандартизованные клеточные продукты, клинические протоколы вакцинации/иммунизации, но и дать оценку специфическому иммунному ответу и клиническим маркерам эффективности, а также долгосрочным последствиям при применении данных типов иммунотерапии. С этой целью необходимо поддерживать и развивать в стране как фундаментальные, так и прикладные научные исследования по физиологии и патологии клеток системы мононуклеарных фагоцитов, разработке новых клеточных и геномных технологий для их практического применения в медицине.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Титов, Л. П. Медицинская геномика: организация генома, регуляция экспрессии генов, генетическая вариабельность / Л. П. Титов // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2015. – № 4. – С. 97–113.
2. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics / R. Karki [et al.] // BMC Med. Genomics. – 2015. – Vol. 8, N 37. – 7 p. <https://doi.org/10.1186/s12920-015-0115-z>
3. Cell components in the immune response: II. Cell attachment separation of immune cells / K. Hartmann [et al.] // Cell. Immunol. – 1970. – Vol. 1, N 2. – P. 182–189. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(70\)90005-5](https://doi.org/10.1016/0008-8749(70)90005-5)
4. Pierce, C. W. Requirement for macrophages in primary and secondary humoral responses / C. W. Pierce // Immunology / ed. : J. A. Bellanti, H. B. Herscovitz. – Boston, 1984. – P. 157–171.
5. Burnet, F. M. A modification of Jerne’s theory of antibody production using the concept of clonal selection / F. M. Burnet // CA: A Cancer J. for Clinicians. – 1976. – Vol. 26, N 2. – P. 119–121. <https://doi.org/10.3322/canjclin.26.2.119>
6. Metchnikoff, É. Immunity in the infectious diseases / É. Metchnikoff. – Cambridge : Cambridge Univ. Press, 1905. – 617 p.
7. Furth van, R. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes / R. van Furth, Z. A. Cohn // J. Exp. Med. – 1968. – Vol. 128, N 3. – P. 415–435. <https://doi.org/10.1084/jem.128.3.415>
8. The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells / R. van Furth [et al.] // Bull. of the World Health Organization. – 1972. – Vol. 46, N 6. – P. 845–852.
9. Steinman, R. M. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties *in vitro* / R. M. Steinman, Z. A. Cohn // J. Exp. Med. – 1974. – Vol. 39, N 2. – P. 380–397. <https://doi.org/10.1084/jem.139.2.380>
10. Mildner, A. Development and function of dendritic cell subsets / A. Mildner, S. Jung // Immunity. – 2014. – Vol. 40, N 5. – P. 642–656. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.016>
11. Taylor, P. R. Monocyte heterogeneity and innate immunity / P. R. Taylor, S. Gordon // Immunity. – 2003. – Vol. 19, N 1. – P. 2–4. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(03\)00178-X](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(03)00178-X)
12. Sabado, R. L. Dendritic cell-based immunotherapy / R. L. Sabado, S. Balan, N. Bhardwaj // Cell Res. – 2017. – Vol. 27, N 1. – P. 74–95. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.157>
13. Cybulsky, M. I. Macrophages and dendritic cells: partners in atherogenesis / M. I. Cybulsky, C. Cheong, C. S. Robbins // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, N 4. – P. 637–652. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306542>
14. Differentiation of human monocytes and derived subsets of macrophages and dendritic cells by the HLDA10 monoclonal antibody panel / A. Ohradanova-Repic [et al.] // Clin. Transl. Immunol. – 2016. – Vol. 5, N 1. – P. e55. <https://doi.org/10.1038/cti.2015.39>
15. Влияние лекарственных средств на лабораторные показатели : учеб. пособие / О. И. Залюбовская [и др.]. – Харьков : Нац. фармацевт. ун-т, 2010. – 84 с.
16. Italiani, P. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation / P. Italiani, D. Boraschi // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – Art. 514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
17. Unravelling mononuclear phagocyte heterogeneity / F. Geissman [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 10, N 6. – P. 453–460. <https://doi.org/10.1038/nri2784>
18. Jenkins, S. J. Homeostasis in the mononuclear phagocyte system / S. J. Jenkins, D. A. Hume // Trends Immunol. – 2014. – Vol. 35, N 8. – P. 358–367. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.06.006>
19. Monocytes and macrophages in flow: an ESCCA initiative on advanced analyses of monocyte lineage using flow cytometry / C. Lambert [et al.] // Cytometry. Pt. B: Clinical Cytometry. – 2017. – Vol. 92, N 3. – P. 180–188. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21280>
20. Expansion and differentiation of CD14⁺CD16⁻ and CD14⁺CD16⁺ human monocyte subsets from cord blood CD34⁺ hematopoietic progenitors / M. Stec [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2007. – Vol. 82, N 3. – P. 594–602. <https://doi.org/10.1189/jlb.0207117>
21. Gerhardt, T. Monocyte trafficking across the vessel wall / T. Gerhardt, K. Ley // Cardiovasc. Res. – 2015. – Vol. 107, N 3. – P. 321–330. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv147>
22. Elevated CD14⁺CD16⁻ monocytes predict cardiovascular events / K. E. Berg [et al.] // Circulation: Cardiovascular Genetics. – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. 122–131. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960385>
23. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases / J. Yang [et al.] // Biomarker Res. – 2014. – Vol. 2, N 1. – 9 p. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1>
24. Transcriptional profiling reveals developmental relationship and distinct biological functions of CD16⁺ and CD16⁻ monocyte subsets / P. Ancuta [et al.] // BMC Genomics. – 2009. – Vol. 10, N 1. – Art. 403. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-403>

25. Williams Hematology / K. Kaushansky [et al.]. – 9th ed. – New York : McGraw-Hill Education, 2016. – 2528 p.
26. Chernoshey, D. A. Anergy to mycobacterial antigens in lung cancer patients. Abstracts of 8th European Congress on Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Lausanne, Switzerland, 25–28 May, 1997 / D. A. Chernoshey, L. P. Titov // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 3, suppl. 2. – P. 344.
27. Титов, Л. П. О взаимосвязи между активностью комплемента и моноцитарной реакцией / Л. П. Титов // Проблемы туберкулеза. – 1978. – Т. 56, № 6. – С. 64–69.
28. Титов, Л. П. Исследование связи между пробой Манту имоноцит-комплементарным индексом у больных туберкулезом легких / Л. П. Титов // Вопросы иммунологии : респ. межвед. сб. науч. работ / редкол. : Л. Г. Борткевич [и др.]. – Минск, 1979. – С. 55–59.
29. Титов, Л. П. Моноцит-комплементарный индекс при заболеваниях инфекционной и неинфекционной этиологии / Л. П. Титов // *Здравоохранение Белоруссии.* – 1989. – № 2. – С. 28–31.
30. Полукчи, О. К. Моноцит-комплементарный индекс у хворих на дифтерію / О. К. Полукчи // *Вісн. Харк. нац. ун-та ім. В. Н. Каразіна. Сер. Медицина.* – 2002. – № 4 (546). – С. 66–68.
31. Doshi, N. Macrophages recognize size and shape of their targets / N. Doshi, S. Mitragotri // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, N 4. – P. e10051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010051>
32. Ginhoux, F. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis / F. Ginhoux, S. Jung // *Nat. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 14, N 6. – P. 392–404. <https://doi.org/10.1038/nri3671>
33. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors / E. Gomez Perdiguero [et al.] // *Nature.* – 2015. – Vol. 518, N 7540. – P. 547–551. <https://doi.org/10.1038/nature13989>
34. Epelman, S. Origin and functions of tissue macrophages / S. Epelman, K. J. Lavine, G. J. Randolph // *Immunity.* – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 21–35. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013>
35. Plasmacytoid dendritic cells: one-trick ponies or workhorses of the immune system? / B. Reizis [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, N 8. – P. 558–565. <https://doi.org/10.1038/nri3027>
36. Steimann, R. M. Decisions about dendritic cells: past, present, and future / R. M. Steimann // *Annu. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 30, N 1. – P. 1–22. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100311-102839>
37. Gene-expression profiles and transcriptional regulatory pathways underlying mouse tissue macrophage identity and diversity of mouse tissue macrophages / E. L. Gautier [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2012. – Vol. 13, N 11. – P. 1118–1128. <https://doi.org/10.1038/ni.2419>
38. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency / V. Bigley [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208, N 2. – P. 227–234. <https://doi.org/10.1084/jem.20101459>
39. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes / D. Hashimoto [et al.] // *Immunity.* – 2013. – Vol. 38, N 4. – P. 792–804. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.004>
40. Wynn, T. A. Macrophage biology in development, homeostasis and disease / T. A. Wynn, A. Chawla, J. W. Pollard // *Nature.* – 2013. – Vol. 496, N 7446. – P. 445–455. <https://doi.org/10.1038/nature12034>
41. Mosser, D. M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D. M. Mosser, J. P. Edwards // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, N 12. – P. 958–969. <https://doi.org/10.1038/nri2448>
42. Fraternale, A. Polarization and repolarization of macrophages / A. Fraternale, S. Brundu, M. Magnani // *J. Clin. Cell. Immunol.* – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. e319. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000319>
43. Modulation of macrophage phenotype by cell shape / F. Y. McWhorter [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 110, N 43. – P. 17253–17258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308887110>
44. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm / C. D. Mills [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164, N 12. – P. 6166–6173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>
45. Macrophage polarization in inflammatory diseases / Y.-C. Liu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2014. – Vol. 10, N 5. – P. 520–529. <https://doi.org/10.7150/ijbs.8879>
46. Röszer, T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms / T. Röszer // *Mediators of Inflammation.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. 816460. <https://doi.org/10.1155/2015/816460>
47. Титов, Л. П. Введение в иммунологию. Иммунокомпетентные клетки / Л. П. Титов // *Медицина.* – 1997. – № 3. – С. 34–35.
48. The developmental program of human dendritic cells is operated independently of conventional myeloid and lymphoid pathways / F. Ishikawa [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 110, N 10. – P. 3591–3660. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-071613>
49. Basta, S. The cross-priming pathway: a portrait of an intricate immune system / S. Basta, A. Alatery // *Scand. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 65, N 4. – P. 311–319. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.01909.x>
50. Quantitative and functional differences between peripheral blood myeloid dendritic cells from patients with pleural and parenchymal lung tuberculosis / M. Mendelson [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2006. – Vol. 13, N 12. – P. 1299–1306. <https://doi.org/10.1128/CVI.00132-06>
51. Martín-Fontecha, A. Dendritic cell migration to peripheral lymph nodes / A. Martín-Fontecha, A. Lanzavecchia, F. Sallusto // *Dendritic Cells* / ed. : G. Lombardi, Y. Riffo-Vasquez. – Berlin, 2009. – P. 31–49.
52. HLA-G expression levels influence the tolerogenic activity of human DC-10 / G. Amodio [et al.] // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100, N 4. – P. 548–557. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.113803>
53. Boltjes, A. Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation / A. Boltjes, F. van Wijk // *Frontiers in Immunology.* – 2014. – Vol. 5. – Art. 131. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00131>
54. *In vitro* maturation and migration of immature dendritic cells after chemokine receptor 7 transfection / H.-M. Xin [et al.] // *Can. J. Microbiol.* – 2009. – Vol. 55, N 7. – P. 859–866. <https://doi.org/10.1139/w09-041>

55. Chu, J. The central role of dendritic cells in immunity / J. Chu, R. D. Salter // *Dendritic Cells in Cancer* / ed. : M. R. Shurin, R. D. Salter. – New York, 2009. – P. 1–10.
56. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting / M. Merad [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31, N 1. – P. 563–604. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074950>
57. A CD1a⁺/CD11c⁺ subset of human blood dendritic cells is a direct precursor of Langerhans cells / T. Ito [et al.] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 163, N 3. – P. 1409–1419.
58. Dendritic cells in autoimmune diseases / B. Ludewig [et al.] // *Curr. Opin. Immunol.* – 2001. – Vol. 13, N 6. – P. 657–662. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(01\)00275-8](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(01)00275-8)
59. Kushwah, R. Role of dendritic cells in the induction of regulatory T cells / R. Kushwah, J. Hu // *Cell Biosci.* – 2011. – Vol. 1. – Art. 20. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-1-20>
60. Diebold, S. S. Activation of dendritic cells by toll-like receptors and C-type lectins / S. S. Diebold // *Dendritic Cells* / ed. : G. Lombardi, Y. Riffo-Vasquez. – Berlin, 2009. – P. 3–30.
61. Production of large numbers of plasmacytoid dendritic cells with functional activities from CD34⁺ hematopoietic progenitor cells: use of interleukin-3 / S. Demoulin [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2012. – Vol. 40, N 4. – P. 268–278. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2012.01.002>
62. Plasmacytoid dendritic cells: development, functions, and role in atherosclerotic inflammation / D. A. Chistiakov [et al.] // *Frontiers in Physiology.* – 2014. – Vol. 5. – Art. 279. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00279>
63. Иммунофенотип и функциональные свойства моноцитарных дендритных клеток больных раком молочной железы / Л. П. Титов [и др.] // *Здравоохранение.* – 2010. – № 10. – С. 52–55.
64. Kahler, D. J. T cell regulatory plasmacytoid dendritic cells expressing indoleamine 2,3 dioxygenase / D. J. Kahler, A. L. Mellor // *Dendritic Cells* / ed. : G. Lombardi, Y. Riffo-Vasquez. – Berlin, 2009. – P. 165–196.
65. Altered maturation of peripheral blood dendritic cells in patients with breast cancer / S. Della Bella [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 89, N 8. – P. 1463–1472. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601243>
66. Титов, Л. П. Противоопухолевый иммунитет и иммунотерапия онкозаболеваний / Л. П. Титов // *Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2002. – № 2. – С. 103–116.
67. Ginhoux, F. Ontogeny and homeostasis of Langerhans cells / F. Ginhoux, M. Merad // *Immunol. Cell Biol.* – 2010. – Vol. 88, N 4. – P. 387–392. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.38>
68. Communication between human dendritic cell subsets in tuberculosis: requirements for naive CD4⁺ T cell stimulation / L. Lozza [et al.] // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – Art. 324. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00324>
69. Kushwah, R. Complexity of dendritic cell subsets and their function in the host immune system / R. Kushwah, J. Hu // *Immunology.* – 2011. – Vol. 133, N 4. – P. 409–419. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03457.x>
70. Circulating dendritic cells and interferon-alpha production in patients with tuberculosis: correlation with clinical outcome and treatment response / M. Lichtner [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 143, N 2. – P. 329–337. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02994.x>
71. El Shikh, M. E. Follicular dendritic cells in health and disease / M. E. El Shikh, C. Pitzalis // *Front. Immunol.* – 2012. – Vol. 3. – Art. 292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00292>
72. Notch2 receptor signaling controls functional differentiation of dendritic cells in the spleen and intestine / K. L. Lewis [et al.] // *Immunity.* – 2011. – Vol. 35, N 5. – P. 780–791. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.08.013>
73. Lindstedt, M. Gene family clustering identifies functionally associated subsets of human *in vivo* blood and tonsillar dendritic cells / M. Lindstedt, K. Lundberg, C. A. Borrebaeck // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, N 8. – P. 4839–4846. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.8.4839>
74. Origin of the lamina propria dendritic cell network / M. Bogunovic [et al.] // *Immunity.* – 2009. – Vol. 31, N 3. – P. 513–525. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.08.010>
75. Dendritic cells: biology of the skin / M. J. Toebak [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2009. – Vol. 60, N 1. – P. 2–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01443.x>
76. Li, H. Tolerogenic dendritic cells and their applications in transplantation / H. Li, B. Shi // *Cell. Mol. Immunol.* – 2015. – Vol. 12, N 1. – P. 24–30. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.52>
77. Sim, W. J. Metabolism is central to tolerogenic dendritic cell function / W. J. Sim, P. J. Ahl, J. E. Connolly // *Mediat. Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016. – Art. 2636701. <https://doi.org/10.1155/2016/2636701>
78. Rheumatoid arthritis synovium contains plasmacytoid dendritic cells / L. L. Cavanagh [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7, N 2. – P. R230–R240. <https://doi.org/10.1186/ar1467>
79. Gabrilovich, D. I. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system / D. I. Gabrilovich, S. Nagaraj // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9, N 3. – P. 162–174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
80. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards / V. Bronte [et al.] // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – Art. 12150. <https://doi.org/10.1038/ncomms12150>
81. Титов, Л. П. Регуляция экспрессии генов иммунной системы и ее оценка методом микроэрепей / Л. П. Титов // 90 лет в авангарде микробиологической науки Беларуси : сб. тр. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 125-летию со дня рождения Б. Я. Эльберта, Минск, 18 дек. 2015 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Л. П. Титова. – Минск, 2015. – С. 144–163.
82. Титов, Л. П. Микро-РНК: новый класс регуляторных молекул иммунного ответа и инфекционного процесса / Л. П. Титов // *Современные проблемы инфекционной патологии человека* : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; под ред. Л. П. Титова (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2012. – Вып. 5. – С. 256–261.

83. Гончаров, А. Е. Иммунобиологический эффект последовательностей ДНК бактерий рода *Klebsiella*, содержащих CpG мотивы, на моноцитарные дендритные клетки / А. Е. Гончаров, Л. П. Титов // *Здравоохранение*. – 2007. – № 11. – С. 9–12.

84. Характеристика экспрессии костимуляторных и адгезивных молекул миелоидных и плазматоидных дендритных клеток пациентов с рассеянным склерозом / А. Е. Гончаров [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. – 2010. – Т. 54, № 6. – С. 82–88.

85. Мононуклеарные фагоциты, регуляторные Т-лимфоциты, циркулирующие стволовые и эндотелиальные клетки у пациентов с атеросклеротической аневризмой аорты / Л. П. Титов [и др.] // *Здравоохранение*. – 2016. – № 1. – С. 4–10.

86. Иммунофизиологическая и клиническая эффективность иммунотерапии пациентов с мультирезистентным туберкулезом легких нановакциной на основе аутологичных моноцитарных дендритных клеток / Л. П. Титов [и др.] // *Здравоохранение*. – 2012. – № 1. – С. 53–60.

87. Противорецидивная иммунотерапия рака молочной железы вакциной на основе аутологичных дендритных клеток / А. Е. Гончаров [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. – 2014. – № 3. – С. 4–19.

88. Ferlazzo, G. Dendritic cell-based immunotherapy of cancer: current pitfalls and challenges / G. Ferlazzo, L. Moretta // *Dendritic cells: types, life cycles and biological functions* / ed. L. C. Welles. – New York, 2010. – P. 179–185.

89. Adorini, L. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists / L. Adorini, G. Penna // *Dendritic Cells* / ed. : G. Lombardi, Y. Riffo-Vasquez. – Berlin, 2009. – P. 251–273.

90. Hilkens, C. M. Tolerogenic dendritic cell therapy for rheumatoid arthritis: where are we now? / C. M. Hilkens, J. D. Isaacs // *Clin. Exp. Immunol.* – 2013. – Vol. 172, N 2. – P. 148–157. <https://doi.org/10.1111/cei.12038>

References

1. Titov L. P. Medical genomics: human genome organization, gene expression regulation and genetic variability. *Vestsi Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2015, no. 4, pp. 97–113 (in Russian).

2. Karki R., Pandya D., Elston R. C., Ferlini Cr. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics*, 2015, vol. 8, no. 37. 7 p. <https://doi.org/10.1186/s12920-015-0115-z>

3. Hartmann K., Dutton R. W., McCarthy M. M., Mishel R. I. Cell components in the immune response: II. Cell attachment separation of immune cells. *Cellular Immunology*, 1970, vol. 1, no. 2, pp. 182–189. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(70\)90005-5](https://doi.org/10.1016/0008-8749(70)90005-5)

4. Pierce C. W. Requirement for macrophages in primary and secondary humoral responses. *Immunology*. Boston, 1984, pp. 157–171.

5. Burnet F. M. A modification of Jerne’s theory of antibody production using the concept of clonal selection. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 1976, vol. 26, no. 2, pp. 119–121. <https://doi.org/10.3322/canjclin.26.2.119>

6. Metchnikoff É. *Immunity in infectious diseases*. Cambridge, Cambridge University Press, 1905. 617 p.

7. Furth van R., Cohn Z. A. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 1968, vol. 128, no. 3, pp. 415–435. <https://doi.org/10.1084/jem.128.3.415>

8. Furth van R., Cohn Z. A., Hirsch J. G., Humphrey J. H., Spector W. G., Langevoort H. L. The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, vol. 46, no. 6, pp. 845–852.

9. Steinman R. M., Cohn Z. A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties *in vitro*. *Journal of Experimental Medicine*, 1974, vol. 39, no. 2, pp. 380–397. <https://doi.org/10.1084/jem.139.2.380>

10. Mildner A., Jung S. Development and function of dendritic cell subsets. *Immunity*, 2014, vol. 40, no. 5, pp. 642–656. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.016>

11. Taylor P. R., Gordon S. Monocyte heterogeneity and innate immunity. *Immunity*, 2003, vol. 19, no. 1, pp. 2–4. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(03\)00178-X](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(03)00178-X)

12. Sabado R. L., Balan S., Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Research*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 74–95. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.157>

13. Cybulsky M. I., Cheong C., Robbins C. S. Macrophages and Dendritic Cells: Partners in Atherogenesis. *Circulation Research*, 2016, vol. 118, no. 4, pp. 637–652. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306542>

14. Ohradanova-Repic A., Machacek C., Fischer M. B., Stockinger H. Differentiation of human monocytes and derived subsets of macrophages and dendritic cells by the HLDA10 monoclonal antibody panel. *Clinical and Translational Immunology*, 2016, vol. 5, no. 1, p. e55. <https://doi.org/10.1038/cti.2015.39>

15. Zalyubovskaya O. I., Zlenko V. V., Berezhnyakova M. E., Litvinova O. N., Fomina G. P. *Effect of medicines on laboratory parameters. Textbook for students of medical and pharmaceutical universities*. Kharkov, Publishing house of the National Pharmaceutical University, 2010. 84 p. (in Russian).

16. Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Frontiers in Immunology*, 2014, vol. 5, art. 514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>

17. Geissman F., Gordon S., Hume D. A., Mowat A. M., Randolph G. J. Unravelling mononuclear phagocyte heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*, 2010, vol. 10, no. 6, pp. 453–460. <https://doi.org/10.1038/nri2784>

18. Jenkins S. J., Hume D. A. Homeostasis in the mononuclear phagocyte system. *Trends in Immunology*, 2014, vol. 35, no. 8, pp. 358–367. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.06.006>

19. Lambert C., Preijers F. W. M. B., Yanikkaya Demirel G., Sack U. Monocytes and macrophages in flow: an ESCCA initiative on advanced analyses of monocyte lineage using flow cytometry. *Cytometry. Part B: Clinical Cytometry*, 2017, vol. 92, no. 3, pp. 180–188. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21280>
20. Stec M., Weglarczyk K., Baran J., Zuba E., Mytar B., Pryjma J., Zembala M. Expansion and differentiation of CD14⁺CD16⁻ and CD14⁺CD16⁺ human monocyte subsets from cord blood CD34⁺ hematopoietic progenitors. *Journal of Leukocyte Biology*, 2007, vol. 82, no. 3, pp. 594–602. <https://doi.org/10.1189/jlb.0207117>
21. Gerhardt T., Ley K. Monocyte trafficking across the vessel wall. *Cardiovascular Research*, 2015, vol. 107, no. 3, pp. 321–330. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv147>
22. Berg K. E., Ljungcrantz L., Andersson L., Bryngelsson C., Hedblad B., Fredrikson G. N., Nilsson J., Björkbacka H. Elevated CD14⁺CD16⁻ monocytes predict cardiovascular events. *Circulation. Cardiovascular Genetics*, 2012, vol. 5, no. 1, pp. 122–131. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960385>
23. Yang J., Zhang L., Yu. C., Yang X.-F., Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomarker Research*, 2014, vol. 2, no. 1. 9 p. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1>
24. Ancuta P., Liu K.-Y., Misra V., Wacleche V. S., Gosselin A., Zhou X., Gabuzda D. Transcriptional profiling reveals developmental relationship and distinct biological functions of CD16⁺ and CD16⁻ monocyte subsets. *BMC Genomics*, 2009, vol. 10, no. 1, art. 403. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-403>
25. Kaushansky K., Lichtman M. A., Prchal J. T., Levi M. M., Press O. W., Burns L. J., Caligiuri M. *Williams Hematology*. 9th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2016. 2528 p.
26. Chernoshey D. A., Titov L. P. Anergy to mycobacterial antigens in lung cancer patients. Abstracts of 8th European Congress on Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Lausanne, Switzerland, 25–28 May, 1997. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1997, vol. 3, suppl. 2. p. 344.
27. Titov L. P. On interrelation between complement activity and monocytic reaction. *Problemy tuberkuleza* [Problems of tuberculosis], 1978, vol. 56, no. 6, pp. 64–69 (in Russian).
28. Titov L. P. Mantoux test and monocyte-complementary index in patients with pulmonary tuberculosis. *Voprosy immunologii: respublikanskii mezhvedomstvennyi sbornik nauchnykh rabot* [Immunology questions: republican interdepartmental collection of scientific works]. Minsk, 1979, pp. 55–59 (in Russian).
29. Titov L. P. Monocyte-complementary index for diseases of infectious and non-infectious etiology. *Zdravookhranenie Belorussii* [Health Care in Belarus], 1989, no. 2, pp. 28–31 (in Russian).
30. Polykchi A. K. Monocyte-complementary index in patient with dyphteria. *Visnyk Harkivs'kogo nacional'nogo universytetu imeni V. N. Karazina. Seriya Meditsina* [Bulletin of Kharkov National University named after V. N. Karazin. Series Medicine], 2002, no. 4 (546), pp. 66–68 (in Ukrainian).
31. Doshi N., Mitragotri S. Macrophages recognize size and shape of their targets. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 4, p. e10051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010051>
32. Ginhoux F., Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 2014, vol. 14, no. 6, pp. 392–404. <https://doi.org/10.1038/nri3671>
33. Gomez Perdiguero E., Klapproth K., Schulz C., Busch K., Azzoni E., Crozet L., Garner H., Trouillet C., de Bruijn M. F., Geissmann F., Rodewald H.-R. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature*, 2015, vol. 518, no. 7540, pp. 547–551. <https://doi.org/10.1038/nature13989>
34. Epelman S., Lavine K. J., Randolph G. J. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*, 2014, vol. 41, no. 1, pp. 21–35. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013>
35. Reizis B., Colonna M., Trinchieri G., Barrat F., Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: one-trick ponies or workhorses of the immune system? *Nature Reviews Immunology*, 2011, vol. 11, no. 8, pp. 558–565. <https://doi.org/10.1038/nri3027>
36. Steimann R. M. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annual Review of Immunology*, 2012, vol. 30, no. 1, pp. 1–22. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100311-102839>
37. Gautier E. L., Shay T., Miller J., Greter M., Jakubzick C., Ivanov S., Helft J., Chow A., Elpek K. G., Gordonov S., Mazloom A. R., Ma'ayan A., Chua W. J., Hansen T. H., Turley S. J., Merad M., Randolph G. J. Gene-expression profiles and transcriptional regulatory pathways underlying mouse tissue macrophage identity and diversity of mouse tissue macrophages. *Nature Immunology*, 2012, vol. 13, no. 11, pp. 1118–1128. <https://doi.org/10.1038/ni.2419>
38. Bigley V., Haniffa M., Doulatov S., Wang X. N., Dickinson R., McGovern N., Jardine L., Pagan S., Dimmick I., Chua I., Wallis J., Lordan J., Morgan C., Kumararatne D. S., Doffinger R., vanderBurg M., van Dongen J., Cant A., Dick J. E., Hambleton S., Collin M. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Journal of Experimental Medicine*, 2011, vol. 208, no. 2, pp. 227–234. <https://doi.org/10.1084/jem.20101459>
39. Hashimoto D., Chow A., Noizat C., Teo P., Beasley M. B., Leboeuf M., Becker C. D., See P., Price J., Lucas D., Greter M., Mortha A., Boyer S. W., Forsberg E. C., Tanaka M., vanRooyen N., García-Sastre A., Stanley E. R., Ginhoux F., Frenette P. S., Merad M. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity*, 2013, vol. 38, no. 4, pp. 792–804. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.004>
40. Wynn T. A., Chawla A., Pollard J. W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, 2013, vol. 496, no. 7446, pp. 445–455. <https://doi.org/10.1038/nature12034>
41. Mosser D. M., Edwards J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*, 2008, vol. 8, no. 12, pp. 958–969. <https://doi.org/10.1038/nri2448>
42. Fraternali A., Brundu S., Magnani M. Polarization and repolarization of macrophages. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*, 2015, vol. 6, no. 2, p. e319. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000319>

43. McWhorter F. Y., Wang T., Nguyen P., Chung T., Liu W. F. Modulation of macrophage phenotype by cell shape. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, vol. 110, no. 43, pp. 17253–17258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308887110>
44. Mills C. D., Kincaid K., Alt J. M., Heilman M. J., Hill A. M. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *Journal of Immunology*, 2000, vol. 164, no. 12, pp. 6166–6173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>
45. Liu Y.-C., Zou X.-B., Chai Y.-F., Yao Y.-M. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *International Journal of Biological Sciences*, 2014, vol. 10, no. 5, pp. 520–529. <https://doi.org/10.7150/ijbs.8879>
46. Röszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators of Inflammation*, 2015, vol. 2015, art. 816460. <https://doi.org/10.1155/2015/816460>
47. Titov L. P. Introduction to immunology. Immunocompetent cells. *Meditsina = Medicine*, 1997, no. 3, pp. 34–35 (in Russian).
48. Ishikawa F., Niiro H., Iino T., Yoshida S., Saito N., Onohara S., Miyamoto T., Minagawa H., Fujii S., Shultz L. D., Harada M., Akashi K. The developmental program of human dendritic cells is operated independently of conventional myeloid and lymphoid pathways. *Blood*, 2007, vol. 110, no. 10, pp. 3591–3660. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-071613>
49. Basta S., Alatery A. The cross-priming pathway: a portrait of an intricate immune system. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2007, vol. 65, no. 4, pp. 311–319. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.01909.x>
50. Mendelson M., Hanekom W. A., Ntutela S., Vogt M., Steyn L., Maartens G., Kaplan G. Quantitative and functional differences between peripheral blood myeloid dendritic cells from patients with pleural and parenchymal lung tuberculosis. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2006, vol. 13, no. 12, pp. 1299–1306. <https://doi.org/10.1128/CVI.00132-06>
51. Martín-Fontecha A., Lanzavecchia A., Sallusto F. Dendritic cell migration to peripheral lymph nodes. *Dendritic Cells*. Berlin, 2009, pp. 31–49.
52. Amodio G., Comi M., Tomasoni D., Gianolini M. E., Rizzo R., LeMaout J., Roncarolo M.-G., Gregori S. HLA-G expression levels influence the tolerogenic activity of human DC-10. *Haematologica*, 2015, vol. 100, no. 4, pp. 548–557. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.113803>
53. Boltjes A., van Wijk F. Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation. *Frontiers in Immunology*, 2014, vol. 5, art. 131. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00131>
54. Xin H.-M., Peng Y.-Z., Yuan Z.-Q., Guo H. *In vitro* maturation and migration of immature dendritic cells after chemokine receptor 7 transfection. *Canadian Journal of Microbiology*, 2009, vol. 55, no. 7, pp. 859–866. <https://doi.org/10.1139/w09-041>
55. Chu J., Salter R. D. The central role of dendritic cells in immunity. *Dendritic Cells in Cancer*. New York, 2009, pp. 1–10.
56. Merad M., Sathe P., Helft J., Miller J., Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annual Review of Immunology*, 2013, vol. 31, no. 1, pp. 563–604. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074950>
57. Ito T., Inaba M., Inaba K., Toki J., Sogo S., Iguchi T., Adachi Y., Yamaguchi K., Amakawa R., Valladeau J., Saeland S., Fukuhara S., Ikehara S. A CD1a⁺/CD11c⁺ subset of human blood dendritic cells is a direct precursor of Langerhans cells. *Journal of Immunology*, 1999, vol. 163, no. 3, pp. 1409–1419.
58. Ludewig B., Junt T., Hengartner H., Zinkernagel R. M. Dendritic cells in autoimmune diseases. *Current Opinion in Immunology*, 2001, vol. 13, no. 6, pp. 657–662. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(01\)00275-8](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(01)00275-8)
59. Kushwah R., Hu J. Role of dendritic cells in the induction of regulatory T cells. *Cell and Bioscience*, 2011, vol. 1, art. 20. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-1-20>
60. Diebold S. S. Activation of dendritic cells by toll-like receptors and C-type lectins. *Dendritic Cells*, Berlin, 2009, pp. 3–30.
61. Demoulin S., Roncarati P., Delvenne P., Hubert P. Production of large numbers of plasmacytoid dendritic cells with functional activities from CD34⁺ hematopoietic progenitor cells: use of interleukin-3. *Experimental Hematology*, 2012, vol. 40, no. 4, pp. 268–278. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2012.01.002>
62. Chistiakov D. A., Orekhov A. N., Sobenin I. A., Bobryshev Y. V. Plasmacytoid dendritic cells: development, functions, and role in atherosclerotic inflammation. *Frontiers in Physiology*, 2014, vol. 5, art. 279. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00279>
63. Titov L. P., Goncharov A. E., Putyrskii L. A., Koshelev S. V., Kosheleva M. I., Putyrskii Yu. L. Immunophenotype and function of monocyte-derived dendritic cells obtained from patients with breast cancer. *Zdravookhranenie = Healthcare*, 2010, no. 10, pp. 52–55 (in Russian).
64. Kahler D. J., Mellor A. L.T cell regulatory plasmacytoid dendritic cells expressing indoleamine 2,3 dioxygenase. *Dendritic Cells*. Berlin, 2009, pp. 165–196.
65. Della Bella S., Gennaro M., Vaccari M., Ferraris C., Nicola S., Riva A., Clerici M., Greco M., Villa M. L. Altered maturation of peripheral blood dendritic cells in patients with breast cancer. *British Journal of Cancer*, 2003, vol. 89, no. 8, pp. 1463–1472. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601243>
66. Titov L. P. Antineoplastic immunity and immunotherapy of oncological diseases. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2002, no. 2, pp. 103–116 (in Russian).
67. Ginhoux F., Merad M. Ontogeny and homeostasis of Langerhans cells. *Immunology and Cell Biology*, 2010, vol. 88, no. 4, pp. 387–392. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.38>
68. Lozza L., Farinacci M., Bechtel M., Stäber M., Zedler U., Baiocchi A., del Nonno F., Kaufmann S. H. E. Communication between human dendritic cell subsets in tuberculosis: requirements for naive CD4⁺ T cell stimulation. *Frontiers in Immunology*, 2014, vol. 5, art. 324. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00324>

69. Kushwah R., Hu J. Complexity of dendritic cell subsets and their function in the host immune system. *Immunology*, 2011, vol. 133, no. 4, pp. 409–419. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03457.x>
70. Lichtner M., Rossi R., Mengoni F., Vignoli S., Colacchia B., Massetti A. P., Kamga I., Hosmalin A., Vullo V., Mastroianni C. M. Circulating dendritic cells and interferon-alpha production in patients with tuberculosis: correlation with clinical outcome and treatment response. *Clinical and Experimental Immunology*, 2006, vol. 143, no. 2, pp. 329–337. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02994.x>
71. El Shikh M. E., Pitzalis C. Follicular dendritic cells in health and disease. *Frontiers in Immunology*, 2012, vol. 3, art. 292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00292>
72. Lewis K. L., Caton M. L., Bogunovic M., Greter M., Grajkowska L. T., Ng D., Klinakis A., Charo I. F., Jung S., Gommerman J. L., Ivanov I. I., Liu K., Merad M., Reizis B. Notch2 receptor signaling controls functional differentiation of dendritic cells in the spleen and intestine. *Immunity*, 2011, vol. 35, no. 5, pp. 780–791. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.08.013>
73. Lindstedt M., Lundberg K., Borrebaeck C. A. Gene family clustering identifies functionally associated subsets of human *in vivo* blood and tonsillar dendritic cells. *Journal of Immunology*, 2005, vol. 175, no. 8, pp. 4839–4846. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.8.4839>
74. Bogunovic M., Ginhoux F., Helft J., Shang L., Hashimoto D., Greter M., Liu K., Jakubczik C., Ingersoll M. A., Leboeuf M., Stanley E. R., Nussenzweig M., Lira S. A., Randolph G. J., Merad M. Origin of the lamina propria dendritic cell network. *Immunity*, 2009, vol. 31, no. 3, pp. 513–525. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.08.010>
75. Toebak M. J., Gibbs S., Bruynzeel D. P., Scheper R. J., Rustemeyer T. Dendritic cells: biology of the skin. *Contact Dermatitis*, 2009, vol. 60, no. 1, pp. 2–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01443.x>
76. Li H., Shi B. Tolerogenic dendritic cells and their applications in transplantation. *Cellular and Molecular Immunology*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 24–30. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.52>
77. Sim W. J., Ahl P. J., Connolly J. E. Metabolism is central to tolerogenic dendritic cell function. *Mediators of Inflammation*, 2016, vol. 2016, art. 2636701. <https://doi.org/10.1155/2016/2636701>
78. Cavanagh L. L., Boyce A., Smith L., Padmanabha J., Filgueira L., Pietschmann P., Thomas R. Rheumatoid arthritis synovium contains plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Research and Therapy*, 2005, vol. 7, no. 2, pp. R230–240. <https://doi.org/10.1186/ar1467>
79. Gabrilovich D. I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2009, vol. 9, no. 3, pp. 162–174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
80. Bronte V., Brandau S., Chen S. H., Colombo M. P., Frey A. B., Greten T. F., Mandruzzato S., Murray P. J., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., Rodriguez P. C., Sica A., Umansky V., Vonderheide R. H., Gabrilovich D. I. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nature Communications*, 2016, vol. 7, art. 12150. <https://doi.org/10.1038/ncomms12150>
81. Titov L. P. Regulation of the expression of the immune system genes and its evaluation by microarrays. *90 let v avangarde mikrobiologicheskoi nauki Belarusi: sbornik trudov Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 125-letiyu so dnya rozhdeniya B. Ya. El'berta (Minsk, 18 dekabrya 2015 g.)* [90 years in the vanguard of the microbiological science of Belarus: a collection of works of the Republican scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 125th anniversary of the birth of B. Ya. Elbert (Minsk, December 18, 2015)]. Minsk, 2015, pp. 144–163 (in Russian).
82. Titov L. P. Micro-RNAs: a new class of regulatory molecules of immune response and infectious processes. *Sovremennye problemy infektsionnoi patologii cheloveka: sbornik nauchnykh trudov* [Current problems of human infectious pathology: scientific works collection]. Minsk, 2012, iss. 5, pp. 256–261 (in Russian).
83. Goncharov A. E., Titov L. P. Immunobiological effect of DNA sequences of bacteria of the genus *Klebsiella*, containing CpG motifs, on monocytic dendritic cells. *Zdravookhraneniye = Healthcare*, 2007, no. 11, pp. 9–12 (in Russian).
84. Goncharov A. E., Titov L. P., Romanova I. V., Drakina S. A. Characteristic expression of costimulatory and adhesion molecules of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients with multiple sclerosis. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Reports of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2010, vol. 54, no. 6, pp. 82–88 (in Russian).
85. Titov L. P., Krylov V. P., Hancharov A. Y., Reut L. I., Shafalovich A. V., Gayduk V. N., Murashko A. S. Mononuclear phagocytes, regulatory T-lymphocytes, circulating stem and endothelial cells in patients with atherosclerotic aortic aneurysm. *Zdravookhraneniye = Healthcare*, 2016, no. 1, pp. 4–10 (in Russian).
86. Titov L. P., Goncharov A. E., Skryagina E. M., Shpakovskaya N. S., Antonova N. P., Zalutskaya O. M., Novokhat'ko T. S. Immunophysiological and clinical efficiency of immunotherapy of patients with multiresistant tuberculosis of lungs by nanovaccine based on autologous monocytic dendritic cells. *Zdravookhraneniye = Healthcare*, 2012, no. 1, pp. 53–60 (in Russian).
87. Goncharov A. E., Titov L. P., Koshelev S. V., Putyrskii L. A., Dubrovskii A. Ch., Romanova I. V., Kosheleva M. I., Shapoval E. V., Smolyakova R. M., Besman E. V. Anti-relapse immunotherapy of patients with breast cancer using autologous dendritic cell-based vaccine. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2014, no. 3, pp. 4–19 (in Russian).
88. Ferlazzo G., Moretta L. Dendritic cell-based immunotherapy of cancer: current pitfalls and challenges. *Dendritic Cells: Types, Life Cycles and Biological Functions*. New York, Nova Science Publ., 2010, pp. 179–185.
89. Adorini L., Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Dendritic Cells*. Berlin, Springer-Verlag Publ., 2009, pp. 251–273.

90. Hilkens C. M., Isaacs J. D. Tolerogenic dendritic cell therapy for rheumatoid arthritis: where are we now? *Clinical and Experimental Immunology*, 2013, vol. 172, no. 2, pp. 148–157. <https://doi.org/10.1111/cei.12038>

Информация об авторе

Титов Леонид Петрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: leotit310@gmail.com

Information about the author

Leonid P. Titov – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leotit310@gmail.com