

Т.В. Тыринова, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, А.А. Останин, Е.Р. Черных

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ПРОТИВ АКТИВИРОВАННЫХ CD4⁺ И CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КУЛЬТУРЕ *IN VITRO*

НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск)

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка цитотоксической активности IFN α -индуцированных дендритных клеток (ИФН-ДК) и IL-4-индуцированных ДК (ИЛ4-ДК) против активированных в алло-СКЛ CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Показано, что в культурах с ИФН-ДК доля AnnexinV⁺/PI⁺ клеток, соответствующих ранней стадии апоптоза, среди CD4⁺ Т-лимфоцитов была ниже, чем в культурах с ИЛ4-ДК. В то же время относительное количество AnnexinV⁺/PI⁺ клеток (поздняя фаза апоптоза/некроз) среди CD4⁺ Т-клеток после активации аллогенными ИФН-ДК и ИЛ4-ДК возрастало в равной степени. Продемонстрировано, что ИФН-ДК обладали сходной с ИЛ4-ДК способностью индуцировать апоптоз в CD3⁺CD8⁺ Т-клетках.

Ключевые слова: дендритные клетки, CD4⁺ Т-лимфоциты, CD8⁺ Т-лимфоциты, апоптоз

CYTOTOXIC ACTIVITY OF DENDRITIC CELLS AGAINST ACTIVATED CD4⁺ AND CD8⁺ T-LYMPHOCYTES IN THE CULTURE *IN VITRO*

T.V. Tyrinova, O.Yu. Leplina, M.A. Tihonova, A.A. Ostanin, E.R. Chernykh

Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk

The aim of the present study was a comparative assessment of the cytotoxic activity of IFN α -induced dendritic cells (IFN-DCs) and IL-4-induced DCs (IL4-DCs) against allo-MLC-activated CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes. It was shown the level of AnnexinV⁺/PI⁺ cells corresponding to early apoptosis among CD4⁺ T-lymphocytes was lower in cultures with IFN-DCs compared with IL4-DCs. At the same time the relative number of AnnexinV⁺/PI⁺ cells (late phase of apoptosis/necrosis) among CD4⁺ T-lymphocytes activated by allogenic IFN-DCs and IL4-DCs increased in an equal degree. It was demonstrated that IFN-DCs possessed similar ability to induce apoptosis of CD3⁺CD8⁺ T-lymphocytes.

Key words: dendritic cells, CD4⁺ T-lymphocytes, CD8⁺ T-lymphocytes, apoptosis

Дендритные клетки (ДК), будучи профессиональными антигенпрезентирующими клетками, играют ведущую роль в запуске специфического противоопухолевого и противовирусного иммунного ответа, активируя наивные Т-клетки, эффекторные CD8⁺ Т-клетки и индуцируя антигенспецифический иммунный ответ [15]. С другой стороны, исследования последнего десятилетия демонстрируют, что ДК способны подавлять рост и пролиферацию опухолевых клеток за счет прямого цитостатического и цитотоксического эффектов, при этом не повреждая здоровые клетки [10].

Относительно недавно была описана популяция ДК, генерируемая в культуре *in vitro* в условиях замены IL-4 (ИЛ4-ДК) на IFN- α (ИФН-ДК). ИФН-ДК отличаются от ИЛ4-ДК более высокой миграционной активностью, выраженной антигенпрезентирующей функцией, большей стабильностью в условиях дефицита ростовых факторов, а также способностью стимулировать как Th1-, так и Th2-ответ [12]. Кроме того, ИФН-ДК являются более эффективными стимуляторами CD8⁺ эффекторных Т-клеток [5]. С точки зрения эффекторной функции ИФН-ДК характеризуются более высокой киллерной активностью против TRAIL-чувствительных опухолевых клеток Jurkat и схожей с ИЛ4-ДК цитотоксичностью против TRAIL-резистентных клеток-мишеней Нер-2 [6].

Закономерно возникает вопрос, распространяется ли цитотоксический эффект ДК на иммунокомпетентные клетки. Согласно немногочисленным данным литературы в качестве клеток-мишеней цитотоксической активности ДК могут выступать активированные Т-лимфоциты. Поскольку Т-клетки могут экспрессировать рецепторы к цитотоксическим лигандам TNF-семейства (Fas, TRAIL-R1, TRAIL-R2, TNF-R1) [3], можно предположить, что иммунокомпетентные клетки действительно могут выступать в качестве потенциальных мишеней к цитотоксической активности ИФН-ДК.

Так, показано, что плазмацитоидные ДК (пДК) способны индуцировать апоптоз CD4⁺ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных больных через TRAIL-зависимый сигнальный путь [14]. Интересно отметить, что ВИЧ-стимулированные пДК также проявляют цитотоксическую активность против ФГА-активированных CD4⁺ Т-клеток здоровых доноров. Эти данные позволяют предположить, что, с одной стороны, цитотоксическая активность ДК необходима для элиминации пораженных клеток, но, с другой стороны, может индуцировать гибель здоровых клеток и приводить к истощению Т-клеток на ранней стадии заболевания. Недавние исследования показали, что миелоидные ДК участвуют в элиминации активированных, но не покоящихся CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, и данная функция опосреду-

ется через механизм FasL/Fas-индуцированного апоптоза [4].

Тем не менее, сведения о цитотоксическом эффекте ИФН-ДК против иммунокомпетентных клеток в сравнении с цитотоксической активностью миелоидных ДК, генерируемых в стандартном протоколе, практически отсутствуют. В связи с этим целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка апоптоз-индуцирующей активности ИФН-ДК и ИЛ4-ДК против активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 15 здоровых доноров крови. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли центрифугированием гепаринизированной венозной крови в градиенте плотности фиколла-верографина. ИФН-ДК получали путем культивирования прилипающей фракции МНК в 6-луночных планшетах (Nunclo, Дания) в течение 3–4 сут. в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, США), дополненной 0,3 мг/мл L-глутамина, 5 мМ HEPES-буфера, 100 мкг/мл гентамицина и 2,5% сыворотки плодов коровы (БиолоТ, Санкт-Петербург) в присутствии GM-CSF (40 нг/мл, Sigma-Aldrich) и IFN- α (1000 Ед./мл, Роферон-А, Roche, Швейцария) с последующим дозреванием в течение 24 ч с липополисахаридом (10 мкг/мл, LPS *E. coli* 0114:B4, Sigma-Aldrich). Для генерации ИЛ4-ДК прилипающую фракцию МНК инкубировали в полной культуральной среде в присутствии GM-CSF (40 нг/мл) и IL-4 (40 нг/мл, Sigma-Aldrich) в течение 5 суток. Конечное созревание ИЛ4-ДК индуцировали путем дополнительного культивирования клеток в течение 48 ч в присутствии ЛПС (10 мкг/мл).

Уровень апоптоза CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов оценивали в смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ) при культивировании в течение 3 суток МНК доноров ($0,1 \times 10^6$ /лунку) в 96-луночных круглодонных планшетах в присутствии аллогенных ИФН-ДК в соотношении 10:1. Культуры дублировали в 12 идентичных повторях, с целью получения клеток в количестве, достаточном для проведения цитофлуориметрического анализа. Для этого, 25 мкл МНК ($1,0 \times 10^6$), полученных после культивирования в алло-СКЛ, инкубировали в течение 45 мин при 4 °С в темноте с 5 мкл APC-конъюгированных анти-CD3-антител и 5 мкл PerCP-конъюгированных анти-CD4 (Becton Dickinson, США). После двукратной отмывки холодным забуференным физиологическим раствором, клетки суспендировали в 100 мкл 10X-буфера (Becton Dickinson, США) и добавляли по 5 мкл Annexin V-FITC и PI (Becton Dickinson, США). Клетки инкубировали в течение 15 мин в темноте при комнатной температуре, затем добавляли 400 мкл буфера 10X и измеряли на проточном цитофлуориметре FACS Calibur (Becton Dickinson, США).

Количество апоптотических клеток определяли по связыванию FITC-меченного Annexin V с клеточной мембраной (в диапазоне зеленого света) и PI с

ДНК клетки (в диапазоне красного света) в гейтах CD3⁺CD4⁺ или CD3⁺CD8⁺ (CD4⁺) Т-лимфоцитов. Количество клеток, находящихся в ранней стадии апоптоза, регистрировалось по связыванию с Annexin V-FITC и отсутствию связывания с PI. Флуоресценция клеток в обоих диапазонах свидетельствовала о поздней стадии апоптоза или о некрозе клетки. Жизнеспособные клетки соответствовали Annexin V-FITC⁻/PI⁻ зоне на цитограмме. Результаты выражались в виде процентного соотношения позитивных клеток к общему количеству CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов. В каждом образце анализировали не менее 1×10^4 клеток; для обобщения результатов использовали программы Cell Quest.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали непараметрический U-критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные приведены в виде среднего арифметического значения (М) и стандартной ошибки среднего (S.E.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных таблицы 1, ДК индуцируют в СКЛ апоптоз Т-лимфоцитов, активированных аллоантигенами. Так, совместное культивирование ЛПС-стимулированных ИФН-ДК с аллогенными МНК доноров сопровождалось почти двукратным возрастанием уровня AnnexinV⁺/PI⁺ клеток среди CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов в 3-суточных культурах по сравнению с относительным количеством CD4⁺/AnnexinV⁺/PI⁺ Т-клеток среди нестимулированных МНК ($p_U = 0,01$). Подобные изменения отражают увеличение экспрессии CD3⁺CD4⁺ Т-клетками раннего маркера апоптоза — фосфатидилсерина, появление которого на наружной мембране клеток связывают с начальной стадией апоптоза. Аналогичные изменения наблюдались и в случае активации МНК в алло-СКЛ ЛПС-стимулированными ИЛ4-ДК. Количество AnnexinV⁺/PI⁺ клеток в популяции CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов возрастало в 2,5 раза. При этом регистрировалась отчетливая тенденция к более выраженной способности ИЛ4-ДК индуцировать ранний апоптоз CD4⁺ Т-лимфоцитов по сравнению с ИФН-ДК ($11,0 \pm 0,9$ vs $8,5 \pm 0,9$ %; $p_U = 0,09$). Кроме того, мы провели анализ уровня Т-лимфоцитов в стадии позднего апоптоза (или некроза), которая проявляется не только потерей асимметрии клеточной мембраны за счет перестройки фосфолипидных компонентов, но и нарушением ее целостности, обуславливающей проникновение внутрь клетки ДНК-связывающего красителя PI. Относительное количество AnnexinV⁺/PI⁺ клеток среди CD4⁺ Т-лимфоцитов в контрольных культурах было незначительным, однако увеличивалось в 2 раза после активации аллогенными ИФН-ДК и ИЛ4-ДК в СКЛ ($p_U = 0,01$ и $p_U = 0,03$, соответственно).

Таблица 1
Влияние ДК на апоптоз CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов

Показатель	Контроль	+ИФН-ДК	+ИЛ4-ДК
Annexin V ⁺ /PI ⁻	4,4 ± 1,1	8,5 ± 0,9 *	11,0 ± 0,9 *
Annexin V ⁺ /PI ⁺	0,5 ± 0,1	1,1 ± 0,3 *	1,3 ± 0,3 *
Annexin V/PI ⁺	1,3 ± 0,4	2,8 ± 1,6	4,2 ± 1,7

Примечание: представлено относительное количество (% , M ± SE) апоптотических CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов (n = 8), среди нестимулированных МНК здоровых доноров (контроль) и среди МНК, активированных в течение 3 суток в СКЛ в присутствии аллогенных ЛПС-стимулированных ИФН-ДК (+ИФН-ДК) и ИЛ4-ДК (+ИЛ4-ДК) в соотношении 10:1.
* – $p_u < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем.

В качестве примера на рисунке 1 приведены данные гистограмм распределения клеток в зависимости от их жизнеспособности в популяции CD3⁺CD4⁺Т-лимфоцитов у одного из обследованных нами доноров. В контроле исследуемая клеточная популяция была представлена преимущественно живыми клетками и небольшой примесью AnnexinV⁺/PI⁻ апоптотических клеток (91,07 и 4,64 %, соответственно). Активация МНК аллоантигенами сопровождалась возрастанием относительного количества апоптотических CD4⁺Т-лимфоцитов по сравнению с контролем. Однако в культурах с ИФН-ДК доля апоптотических AnnexinV⁺/PI⁻ CD4⁺Т-лимфоцитов была ниже, чем в культурах с ИЛ4-ДК. Количество AnnexinV⁺/PI⁺ CD4⁺Т-клеток в культурах с ИФН-ДК и ИЛ4-ДК возрастало в равной степени.

Сравнительный анализ цитотоксической активности ЛПС-стимулированных ИФН-ДК и ИЛ4-ДК (табл. 2) против CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов показал, что ИФН-ДК обладали сходной с ИЛ4-ДК способностью индуцировать апоптоз в CD8⁺Т-клетках. Так, относительное количество CD8⁺Т-лимфоцитов в стадии раннего апоптоза возрастало в среднем в 1,5 раза. При этом активация CD8⁺Т-клеток не сопровождалась увеличением относительного количества клеток в стадии позднего апоптоза/некроза. Как в контрольных культурах, так и в культурах СКЛ уровень AnnexinV⁺/PI⁺-клеток среди CD8⁺Т-лимфоцитов составлял в среднем 1 %.

Таблица 2
Влияние ДК на апоптоз CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов

Показатель	Контроль	+ИФН-ДК	+ИЛ4-ДК
Annexin V ⁺ /PI ⁻	13,2 ± 1,0	20,9 ± 1,6 *	20,7 ± 3,0 *
Annexin V ⁺ /PI ⁺	1,1 ± 0,9	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2
Annexin V/PI ⁺	0,6 ± 0,3	1,0 ± 0,2	2,5 ± 0,5

Примечание: представлено относительное количество (% , M ± SE) апоптотических CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов (n = 8), среди нестимулированных МНК здоровых доноров (контроль) и среди МНК, активированных в течение 3 суток в СКЛ в присутствии аллогенных ЛПС-стимулированных ИФН-ДК (+ИФН-ДК) и ИЛ4-ДК (+ИЛ4-ДК) в соотношении 10:1.
* – $p_u < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем.

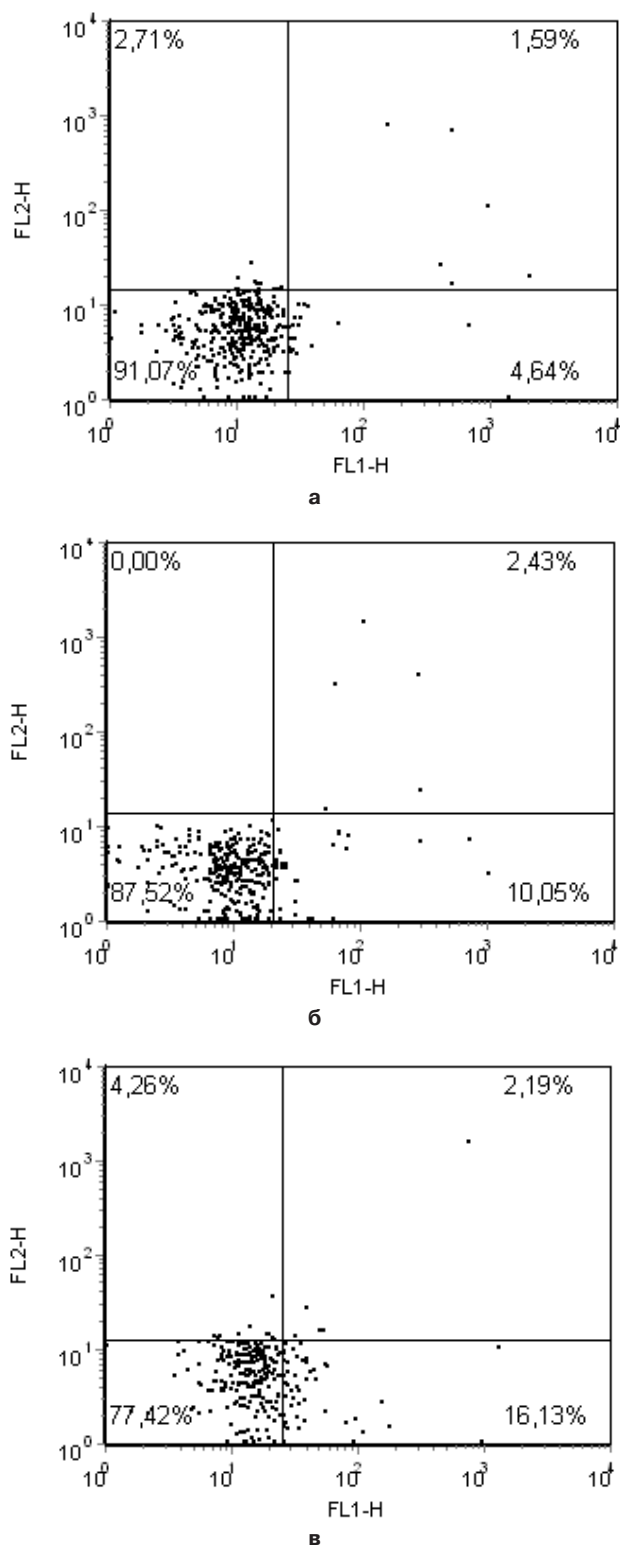


Рис. 1. Распределение апоптотических и жизнеспособных CD4⁺Т-лимфоцитов. Представлены индивидуальные значения распределения апоптотических и жизнеспособных нестимулированных CD3⁺CD4⁺Т-лимфоцитов (а) и активированных аллогенными ИФН-ДК (б) и ИЛ4-ДК (в) в СКЛ. По оси абсцисс (F1) – интенсивность флуоресценции AnnexinV-FITC. По оси ординат (F2) – интенсивность флуоресценции PI. Левый нижний квадрант – Annexin V⁻/PI⁻ – жизнеспособные клетки; правый нижний квадрант – Annexin V⁺/PI⁻ – ранняя стадия апоптоза; правый верхний квадрант – Annexin V⁺/PI⁺ – поздняя стадия апоптоза или некроз; левый верхний квадрант – Annexin V⁻/PI⁺ – некроз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитотоксическая активность является важной эффекторной функцией клеток иммунной системы и играет ключевую роль в элиминации опухолевых и инфицированных вирусом клеток. Недавние исследования показали, что наряду с NK-клетками и цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами, прямым цитотоксическим действием обладают также и ДК [10]. В представленной работе, по сути, впервые продемонстрировано, что ДК, генерированные в культуре *in vitro*, могут индуцировать апоптоз не только в трансформированных клетках, но и в популяциях CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, активированных аллоантигенами. При этом сравнение ИФН-ДК и ИЛ4-ДК свидетельствует о схожей цитотоксичности указанных типов ДК против активированных Т-лимфоцитов.

Согласно данным литературы цитотоксическая активность ДК может опосредоваться различными апоптоз-индуцирующими молекулами, относящимся к TNF-семейству (TRAIL, FasL, TNF-α) [10]. Известно, что IFN усиливают экспрессию эффекторными клетками различных проапоптогенных молекул, в частности FasL и TRAIL [8, 10]. Поскольку Т-лимфоциты в условиях активации экспрессируют рецепторы к соответствующим проапоптогенным лигандам, можно предположить, что ИФН-ДК, обладающие более высокой цитотоксической активностью против TRAIL- и FasL-чувствительной опухолевой линии Jurkat по сравнению с ИЛ4-ДК [6], также будут проявлять более высокую проапоптотическую активность против активированных лимфоцитов. Однако данная гипотеза не подтвердилась. Согласно полученным нами данным, уровень AnnexinV⁺/PI⁺ и AnnexinV⁺/PI⁺ среди CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в культурах, стимулированных ИФН-ДК, не превышал соответствующих показателей в культурах МНК, стимулированных ИЛ4-ДК.

По-видимому, в реализации цитотоксической активности ДК против активированных Т-лимфоцитов могут быть вовлечены другие механизмы. Согласно данным литературы, запуск программы апоптоза Т-лимфоцитов, активированных через Т-клеточный рецептор, может осуществляться через рецептор клеточной смерти (PD-1) [13]. Одним из двух известных к нему лигандов является молекула B7-H1 (PD-L1), которая экспрессируется на ДК. Кроме того, ранее нами было показано, что ЛПС-стимулированные ИЛ4-ДК характеризуются более высокой экспрессией B7-H1, чем ИФН-ДК [1]. Поэтому включение сигнального пути PD-1/B7-H1 при взаимодействии ИФН-ДК и ИЛ4-ДК с Т-лимфоцитами может быть еще одним возможным механизмом, посредством которого ДК могут индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов.

Представленные в настоящей работе данные демонстрируют, что популяции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, активированных в алло-СКЛ, характеризуются разной чувствительностью к цитотоксическому действию как ИФН-ДК, так и ИЛ4-ДК. Так, активированные CD4⁺ Т-лимфоциты в ответ

на аллоантигены в большей степени подвержены цитотоксическому действию ДК, чем CD8⁺ Т-лимфоциты.

Действительно, ряд исследователей отмечают различную чувствительность CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток к тем или иным проапоптогенным лигандам. Bosque A. и соавт. показали, что IL-2-активированные субпопуляции CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов характеризуются одинаковой чувствительностью к Fas/FasL регуляции, тогда как CD8⁺ Т-лимфоциты более чувствительны к APO2L/TRAIL опосредованному пути [2]. Другие исследователи, наоборот, демонстрируют, что активированные CD8⁺ Т-клетки, несмотря на экспрессию проапоптогенного рецептора TRAIL-R2, все же остаются резистентными к цитотоксическому действию TRAIL за счет повышения экспрессии антиапоптотических рецепторов TRAIL-R3 и TRAIL-R4, а также за счет экспрессии внутриклеточного протеина c-FLIP, ингибирующего каскад клеточных реакций при апоптозе [9]. Недавние исследования на экспериментальных моделях показали, что толерогенные CD11c⁺CD8⁺ ДК способны подавлять аллергическое кожное воспаление через TNF-опосредованный киллинг аллерген-специфичных эффекторных CD8⁺ Т-клеток, не нарушая при этом генерацию и функции регуляторных Т-клеток. [7]. Этот эффект связан с повышением экспрессии рецептора TNF-R2(p75) на CD8⁺ Т-клетках сенсibilizированных мышей, что обуславливает чувствительность этих клеток к TNF-медиации апоптозу.

Можно полагать, что цитотоксическая активность ИФН-ДК, направленная против активированных лимфоцитов, имеет определенное значение при физиологических условиях, например при ограничении иммунного ответа. Однако чрезмерно высокий уровень экспрессии проапоптогенных молекул на ИФН-ДК может приводить к усилению их киллерной активности против иммунокомпетентных клеток и способствовать развитию различных иммунопатологических процессов. Подобный эффект описан для ИЛ4-ДК при цитомегаловирусной инфекции [11]. В этом случае ДК индуцируют апоптоз как пораженных вирусом, так и здоровых активированных CD4⁺ Т-клеток через TRAIL- и FasL-медируемые пути.

В целом, проведенные нами исследования позволили ответить на важный вопрос о цитотоксической функции ИФН-ДК против активированных Т-лимфоцитов. Несмотря на более высокую противоопухолевую цитотоксическую активность ИФН-ДК, данный тип клеток обладает схожей с ИЛ4-ДК цитотоксичностью против активированных лимфоцитов, что обосновывает целесообразность использования ИФН-ДК при проведении иммунотерапии у больных с онкопатологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Тыринова Т.В. Сравнительная характеристика фенотипа и цитокин-секреторной активности дендритных клеток человека, генерируемых *in vitro* в присут-

ствии IFN-альфа и IL-4 // Иммунология. — 2012. — № 1. — С. 36—46.

2. Bosque A., Pardo J., Martínez-Lorenzo M.J. Human CD8⁺T cell blasts are more sensitive than CD4⁺T cell blasts to regulation by APO2L/TRAIL // Eur. J. Immunol. — 2005. — Vol. 35. — P. 1812—1821.

3. Gupta S., Su H., Bi R. Life and death of lymphocytes: a role in immunosenescence // Immunity & Ageing. — 2005. — Vol. 2. — P. 12.

4. Hoves S., Krause S.W., Herfarth H. Elimination of activated but not resting primary human CD4⁺ and CD8⁺T cells by Fas ligand (FasL/CD95L)-expressing killer-dendritic cells // Immunobiology. — 2004. — Vol. 208. — P. 463—475.

5. Lapenta C., Santini S., Spada M. IFN- α -conditioned dendritic cells are highly efficient in inducing cross-priming CD8⁺ T cells against exogenous viral antigens // Eur. J. Immunol. — 2006. — Vol. 36. — P. 2046—2060.

6. Leplina O., Tyrinova T., Tikhonova M. Direct Antitumor Activity of Interferon-Induced Dendritic Cells of Healthy Donors and Patients with Primary Brain Tumors // Glioma — Exploring Its Biology and Practical Relevance. — 2011. — P. 325—342.

7. Luckey U., Maurer M., Schmidt T. T cell killing by tolerogenic dendritic cells protects mice from allergy // J. Clin. Invest. — 2011. — Vol. 121, N 10. — P. 3860—3871.

8. Maciejewski J., Selleri C., Anderson S., Young N.S. Fas antigen expression on CD34⁺ human marrow cells induced by interferon- γ and tumor

necrosis- α and potentiated cytokine mediated hemopoietic suppression in vitro // Blood. — 1995. — Vol. 85. — P. 3183—3190.

9. Mirandola P., Ponti C., Gobbi G. Activated human NK and CD8⁺ T cells express both TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and TRAIL receptors but are resistant to TRAIL-mediated cytotoxicity // Blood. — 2004. — Vol. 104, N 8. — P. 2418—2424.

10. Rissoan M.C., Duhon T., Wesa A.K., Storkus W.J. Killer dendritic cells: mechanisms of action therapeutic implications for cancer // Cell Death Differ. — 2008. — Vol. 15. — P. 51—57.

11. Raftery M.J., Schwab M., Eibert S.M. Targeting the function of mature dendritic cells by human cytomegalovirus: a multilayered viral defense strategy // Immunity. — 2001. — Vol. 15. — P. 997—1009.

12. Santini S., Puccini T., Lapenta C. A new type 1 IFN-mediated pathway for the rapid differentiation of monocytes into highly active dendritic cells // Stem cells. — 2003. — Vol. 21. — P. 357—362.

13. Sharpe A.H., Wherry E.J., Ahmed R., Freeman G.J. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection // Nature Immunology. — 2007. — Vol. 8. — P. 239—245.

14. Sary G., Klein I., Kohlhofer S. Plasmacytoid dendritic cells express TRAIL and induce CD4⁺ T-cell apoptosis in HIV-1 viremic patients // Blood. — 2009. — Vol. 114. — P. 3854—3863.

15. Steinman R.M. The dendritic cell system and its role in immunogenicity // Annu. Rev. Immunol. — 1991. — Vol. 9. — P. 271—296.

Сведения об авторах

Тыринова Тамара Викторовна — младший научный сотрудник ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН (630079, г. Новосибирск, ул. Степная, д. 63/1, кв. 15; тел.: +7-913-892-25-59; e-mail: tyrinova@bk.ru)

Леплина Ольга Юрьевна — старший научный сотрудник ФГБУ НИКИ СО РАМН, доктор медицинских наук (630005, г. Новосибирск, ул. Некрасова, д. 55 кв. 61; тел.: 383 228-21-01; e-mail: oleplina@mail.ru)

Тихонова Марина Александровна — ведущий научный сотрудник ФБГУ НИИКИ СО РАМН, кандидат биологических наук
Останин Александр Анатольевич — главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии НИИ клинической иммунологии СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Черных Елена Рэмовна — заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии, заместитель директора НИИКИ СО РАМН, чл.-корр. СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (630110, г. Новосибирск, ул. Б. Хмельницкого, 62, кв. 4; тел.: 8-(383)-228-57-49; e-mail: bmt-novosibirsk@mail.ru)