

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco625825>

Иммунофенотип маркёров дифференцировки дендритных клеток при раке молочной железы в условиях *in vitro*

А.С. Гольдерова¹, И.Э. Николаева¹, И.П. Троев¹, Т.Н. Жарникова², П.В. Никифоров²¹ Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия;² Якутский республиканский онкологический диспансер, Якутск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Во время созревания дендритные клетки начинают синтезировать пептиды, которые включают молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС-II, костимулирующие молекулы CD40⁺, CD80⁺ и CD86⁺, а также CD83⁺. У онкологических больных дисфункция дендритных клеток может привести к серьёзным последствиям в виде дефицита противоопухолевого иммунитета, прогрессии опухоли и снижения ответа на иммунотерапию. Всё это важно учитывать для переосмысления стратегии иммунотерапии опухоли. Таким образом, подходы, направленные на усиление жизнеспособности дендритных клеток, профилактику их дисфункции и поляризации, следует рассматривать как необходимый этап работы по увеличению эффективности дендритно-клеточных вакцин.

Цель — оценка особенностей экспрессии дифференцировочных маркёров созревания дендритных клеток, полученных из моноцитов периферической крови в условиях культивирования у пациентов с раком молочной железы.

Материалы и методы. С информированного добровольного согласия были обследованы 19 пациентов с диагнозом «рак молочной железы». Мононуклеарные клетки выделяли на градиенте плотности Ficoll. Для адгезии моноцитов на дно культуральных флаконов площадью 75 см² их предварительно инкубировали в течение 1,5 ч в условиях 5% CO₂ при 37 °С. К прикрепившимся моноцитам добавляли ростовые факторы и факторы дифференцировки — GM-CSF (40 мкл) и IL-4 (40 мкл), которые вносили на 1-й, 3-й и 5-й дни культивирования. Иммунофенотипирование дендритных клеток проводили на 7-й и 9-й дни культивирования методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Данные проточной цитофлуориметрии указывают, что жизнеспособность культивируемых дендритных клеток у онкобольных существенно снижается на 9-й день по сравнению с 7-м днём культивирования. На 9-й день отмечается значимое повышение экспрессии CD80⁺ (в 2,40, $p=0,028$) и снижение CD83⁺ (в 1,65, $p=0,036$) по сравнению с 7-м днём.

Заключение. В целом отмечаются значимые признаки созревания дендритных клеток: потеря маркёра моноцитов CD14⁺, повышенная экспрессия CD80⁺, CD83⁺, CD86⁺ — основных маркёров. Снижение CD83⁺ можно рассматривать как подавление чрезмерной активации иммунных реакций. В дальнейшем необходимо более углублённое изучение особенностей созревания и активации культивированных дендритных клеток для понимания механизмов и факторов, влияющих на снижение эффективности иммунотерапии аутологичной дендритно-клеточной вакциной.

Ключевые слова: дендритные клетки; противоопухолевые вакцины; костимулирующие молекулы; рак молочной железы.

Как цитировать:

Гольдерова А.С., Николаева И.Э., Троев И.П., Жарникова Т.Н., Никифоров П.В. Иммунофенотип маркёров дифференцировки дендритных клеток при раке молочной железы в условиях *in vitro* // Российский онкологический журнал. 2023. Т. 28, № 2. С. 151–159. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco625825>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco625825>

Immunophenotype of dendritic cell differentiation markers in breast cancer in in-vitro conditions

Aytalina S. Golderova¹, Irina E. Nikolaeva¹, Ivan P. Troev¹, Tatiana N. Zharnikova², Petr V. Nikiforov²¹ North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia;² Yakut Republican Oncology Dispensary, Yakutsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: During maturation, dendritic cells begin to synthesize peptides that include the major histocompatibility complex MHC-II molecules, costimulatory molecules CD40⁺, CD80⁺, and CD86⁺, as well as CD83⁺ proteins. In cancer patients, dendritic cells dysfunction can lead to serious consequences in the form of deficiency of antitumor immunity, tumor progression, and decreased response to immunotherapy. All this is important to take into account to rethink the tumor immunotherapy strategy. Thus, approaches aimed at enhancing the viability of dendritic cells and preventing their dysfunction and polarization should be considered as a necessary step in order to increase the effectiveness of dendritic cell vaccines.

AIM: To evaluate the expression characteristics of differentiation markers of dendritic cell maturation obtained from peripheral blood monocytes under culture conditions in patients with breast cancer.

MATERIALS AND METHODS: With informed voluntary consent, 19 patients diagnosed with breast cancer were examined. Mononuclear cells were isolated on a Ficoll density gradient. For adhesion of monocytes to the bottom of 75 cm² culture flasks, they were pre-incubated for 1.5 hours in conditions of 5% CO₂ at 37 °C. Growth and differentiation factors — GM-CSF (40 µl) and IL-4 (40 µl) — were added to the attached monocytes on the 1st, 3rd and 5th days of cultivation. Immunophenotyping of dendritic cells was carried out on days 7 and 9 of cultivation using flow cytometry.

RESULTS: Flow cytometry data indicate that the viability of cultured dendritic cells in cancer patients is significantly reduced on day 9 compared to day 7 of cultivation. On day 9, there was a significant increase in CD80⁺ expression (2.40, $p=0.028$) and a decrease in CD83⁺ (1.65, $p=0.036$) compared to day 7.

CONCLUSION: In general, significant signs of maturation were observed: loss of the monocyte marker CD14⁺, increased expression of CD80⁺, CD83⁺, CD86⁺ — the main markers. A decrease in CD83⁺ can be considered as a suppression of excessive activation of immune responses. In the future, a more in-depth study of the characteristics of maturation and activation of cultured dendritic cells is necessary to understand the mechanisms and factors influencing the decrease in the effectiveness of immunotherapy with an autologous dendritic cell vaccine.

Keywords: dendritic cells; antitumor vaccines; costimulatory molecules; breast cancer.

To cite this article:

Golderova AS, Nikolaeva IE, Troev IP, Zharnikova TN, Nikiforov PV. Immunophenotype of dendritic cell differentiation markers in breast cancer in in-vitro conditions. *Russian Journal of Oncology*. 2023;28(2):151–159. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco625825>

ОБОСНОВАНИЕ

Созревание дендритных клеток (ДК), мощных антигенпредставляющих клеток иммунной системы, определяет их фундаментальную способность инициировать специфические ответы Т-клеток, которые являются ключевыми эффекторами адаптивной иммунной системы. Созревание — это динамический процесс, который очень чувствителен к конкретным стимулам. Поскольку отдельные клеточные и молекулярные пути, способствующие созреванию ДК, всё ещё не раскрыты, сложно достичь глубокого понимания того, как эти различные механизмы интегрируются для достижения конкретных функциональных результатов [1].

Периферическая кровь — легкодоступный источник предшественников моноцитарных ДК. Незрелые ДК, расположенные на периферии, экранируют чужеродные антигены, включая вирусы и микробные патогены, и могут созревать с образованием зрелых гиперактивных ДК. Во время поглощения и процессинга чужеродных антигенов незрелые ДК начинают созревать и мигрировать в селезёнку или соседние лимфатические узлы. При созревании ДК теряют способность поглощать антиген и начинают синтезировать пептиды, которые включают молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС-II, костимулирующие молекулы CD40⁺, CD80⁺ и CD86⁺, а также такие белки, как CD83⁺ и DC-LAMP, функции которых малоизвестны [2].

CD80⁺ и CD86⁺ являются членами семейства супергенов иммуноглобулинов и экспрессируются на ДК, макрофагах/моноцитах, В-клетках и активированных Т-клетках [3]. Более высокая экспрессия МНС-II приводит к увеличению плотности антигена на поверхности ДК, в то время как активированные костимулирующие молекулы рецепторов CD80⁺ и CD86⁺ на мембране ДК связывают родственные рецепторы CD28⁺ или CTLA4, представленные на мембране Th-клеток. Взаимодействие CD28⁺ с CD80⁺ или CD86⁺ запускает в ДК секрецию цитокинов IL-12 или IL-10, способствует активации и дифференцировке Т-клеток (на про- или противовоспалительные субпопуляции), а также приводит к миграции тканей [4, 5].

Различия в роли CD80⁺ и CD86⁺ остаются неясными, при этом их экспрессия в основном ограничивается иммунными клетками, такими как ДК и В-клетки, что согласуется с тем, что оба лиганда обеспечивают костимуляцию CD28⁺. Однако уровни экспрессии сильно варьируют в зависимости от типа клеток, состояния активации и цитокинового окружения. Хотя CD80⁺ и CD86⁺ могут экспрессироваться совместно, имеются явные доказательства дифференциальной экспрессии на моноцитах, В-клетках памяти, ДК, Т-клетках и T-reg клетках [6].

Было показано, что экспрессия CD86⁺ коррелирует с плотностью цитотоксических клеток CD8⁺, а увеличение экспрессии связано с худшей общей выживаемостью [7].

CD83⁺ может функционировать как регуляторная молекула, которая играет ключевую роль в аутоиммунитете и аутовоспалении посредством различных механизмов, уменьшая неадекватные иммунологические реакции. Модифицированные формы CD83⁺ с разными функциями (sCD83⁺ и mCD83⁺) могут играть роль в предотвращении воспалительных заболеваний. Однако на сегодняшний день имеются противоречивые сообщения о защитной и стимулирующей роли CD83⁺ в разрешении различных воспалительных реакций [8].

В большинстве случаев терапия рака с использованием препаратов ДК не позволяет достичь клинически значимого эффекта. Одна из основных причин — неблагоприятное воздействие на ДК микроокружения опухоли [9]. У онкологических больных дисфункция ДК может привести к серьёзным последствиям в виде дефицита противоопухолевого иммунитета, прогрессии опухоли и снижения ответа на иммунотерапию. Всё это важно учесть для переосмысления стратегии иммунотерапии опухоли. Таким образом, подходы, направленные на усиление жизнеспособности ДК, профилактику их дисфункции и поляризации, следует рассматривать как необходимый этап работы по увеличению эффективности вакцин на основе ДК.

Известно, что моноциты, выделенные от онкологических больных, отличаются низкой способностью дифференцироваться в зрелые ДК [10, 11]. При применении в стандартных дозах химиопрепараты подавляют активность ДК, но в сверхнизких дозах (1/20 от максимально переносимой дозы) они способны стимулировать их созревание и функциональную активность. Кроме того, возрастные изменения жизнеспособности, активности и функций ДК могут влиять на противоопухолевый иммунный ответ при раке [12].

ЦЕЛЬ

Учитывая сложный процесс созревания ДК из моноцитов периферической крови в условиях культивирования, а также неоднозначные данные экспрессии костимулирующих молекул при онкологических заболеваниях, целью нашего исследования явилась оценка особенностей экспрессии дифференцировочных маркёров созревания ДК, полученных из моноцитов периферической крови в условиях культивирования у пациентов с раком молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе лаборатории медицинских биотехнологий Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

Венозная кровь 19 пациентов с верифицированным диагнозом «рак молочной железы» была предоставлена Государственным бюджетным учреждением Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский онкологический диспансер» (с информированного добровольного согласия пациентов). ДК были выделены из моноцитов венозной крови.

Все исследования проводились в стерильных условиях и ламинарном боксе. Забор венозной крови (около 18 мл — 2 пробирки по 9 мл) производили стерильно в вакутейнеры, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Laboratory Vacuum Services Ltd, Англия), и разбавляли равным объёмом питательной среды RPMI-1640 (ООО «БиолоТ», Россия). Мононуклеарные клетки выделяли стандартным методом: центрифугировали в градиенте плотности Ficoll (ООО «ПанЭко», Россия) на скорости 1500 об/мин в течение 40 мин и 2 раза

отмывали центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин.

Для адгезии моноцитов на дно культуральных флаконов площадью 75 см² их предварительно инкубировали в течение 1,5 ч в условиях 5% CO₂ при 37 °С. Не прикрепившиеся клетки (лимфоциты) отмывали неполной средой RPMI (ООО «БиолоТ», Россия). Далее к прикрепившимся моноцитам добавляли 10 мл полной культуральной среды RPMI (ООО «БиолоТ», Россия) с 20% содержанием FBS500SA (ООО «Диаэм», Россия). Кроме того, добавляли также ростовые факторы и факторы дифференцировки — GM-CSF (40 мкл) и IL-4 (40 мкл), которые вносили на 1-й, 3-й и 5-й дни культивирования.

Иммунофенотипирование ДК проводили на 7-й и 9-й дни культивирования методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Navios (Beckman Coulter, США)

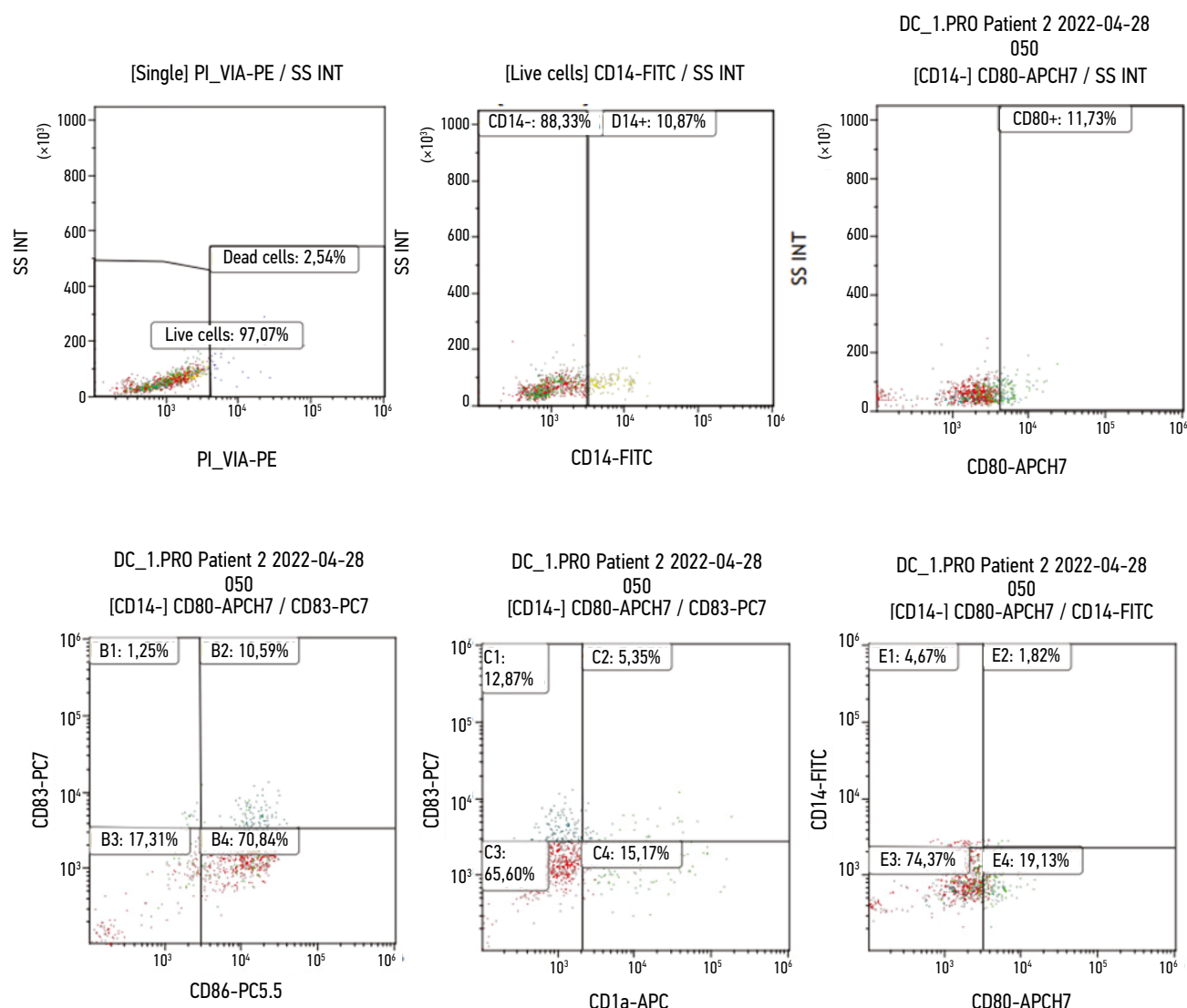


Рис. 1. Результаты оценки иммунофенотипа дендритных клеток по коэкспрессии маркёров методом проточной цитофлуориметрии.
Fig. 1. Results of assessing the immunophenotype of dendritic cells by coexpression of markers using flow cytometry.

с использованием моноклональных антител: CD14-FITC (BD, США), CD1a-AFP, CD86-PerCP (BD), CD1a-APC (BD), CD80-APC-H7 (BD), CD83-PCy-7 (BD), HLA-DR-APC-H7 (BD). Анализ жизнеспособности клеток проводился с использованием флуоресцентного интеркалирующего красителя (йодид пропидия) (рис. 1). Для каждого пациента анализировались 2 пробирки:

- пробирка 1 — неокрашенный образец применяли для учёта аутофлуоресценции клеток;
- пробирка 2 — моноклональные антитела с флуоресцирующими красителями (рис. 2).

Обработка результатов проточной цитофлуориметрии проводилась в программе Kaluza (Beckman Coulter, США). Дифференцировку и созревание ДК оценивали по уровню экспрессии следующих иммунофенотипических маркёров:

- **CD83.** Относится к суперсемейству иммуноглобулинов и является высокоспецифичным антигеном зрелых ДК. Играет важную роль в презентации антигена и клеточных взаимодействиях, которые приводят к активации Т-лимфоцитов.
- **HLA-DR.** Принадлежит к молекулам главного комплекса тканевой совместимости МНС-II, ответственным за представление антигена Т-лимфоцитам. Генерация защитного противоопухолевого иммунитета зависит от презентации опухолеассоциированных антигенов ДК.
- **CD14.** Один из основных маркёров для моноцитов. Дифференцировка моноцитов в ДК сопровождается утратой CD14.
- **CD1a.** Входит в семейство трансмембранных гликопротеинов CD1, локализованных на поверхности

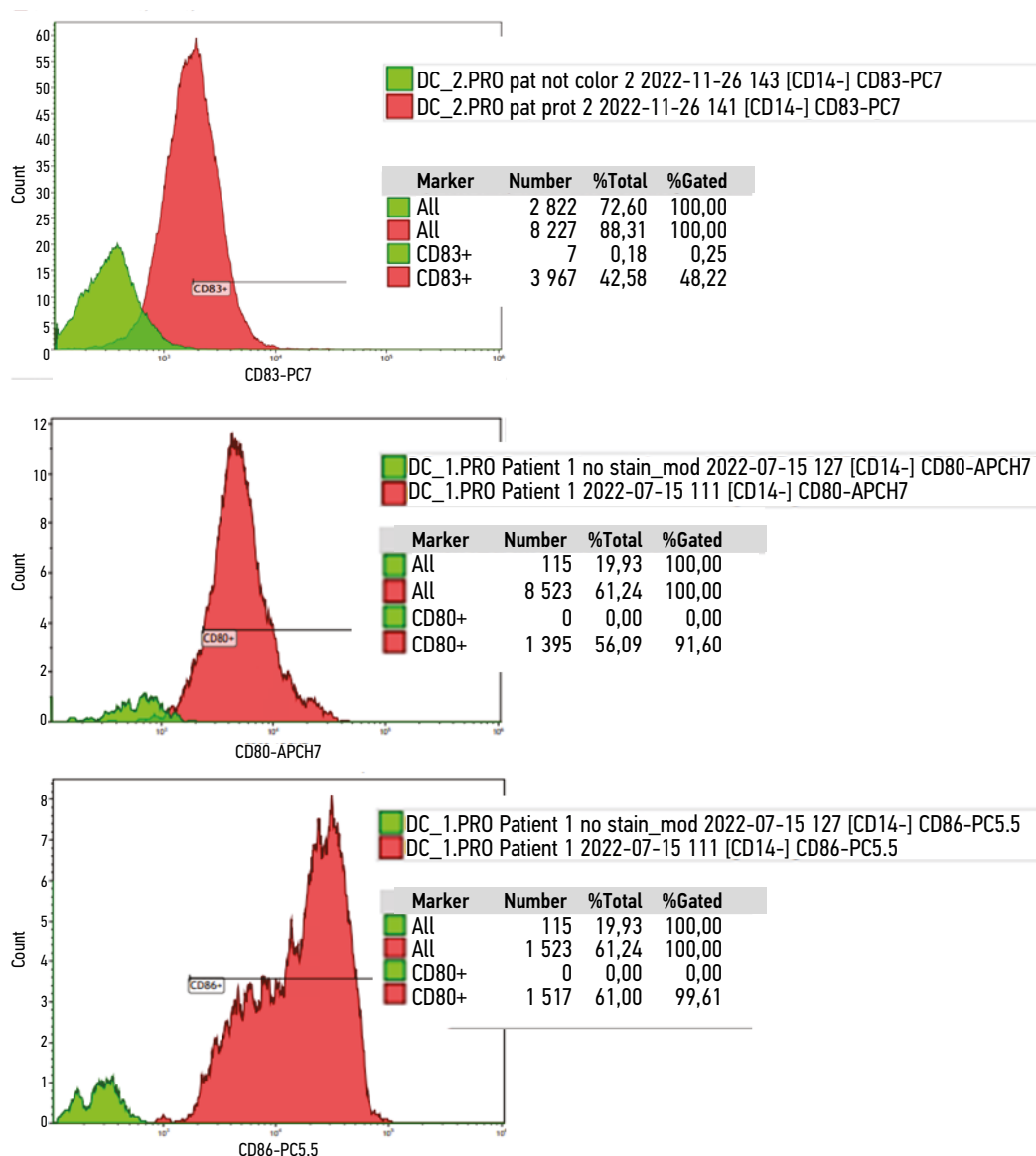


Рис. 2. Фенотип дендритных клеток: аутофлуоресценция неокрашенных клеток — зелёный цвет; флуоресценция клеток, окрашенных моноклональными антителами, — красный цвет.

Fig. 2. Phenotype of dendritic cells: autofluorescence of unstained cells — green; fluorescence of cells stained with monoclonal antibodies — red.

антигенпрезентирующих клеток. Белки CD1 опосредуют презентацию преимущественно липидных и гликолипидных антигенов бактериального происхождения Т-клеткам.

- **CD80.** Представляет собой высокогликозилированный одноцепочечный белок. Лигандами для данного антигена служат молекулы, экспрессируемые на Т-лимфоцитах (CD28 и CD152). Контакт CD80 с лигандами обеспечивает проведение костимулирующих сигналов, которое приводит к активации, пролиферации и дифференцировке Т-клеток.
- **CD86.** Является мембранным белком суперсемейства иммуноглобулинов. Экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках, действует как костимулирующий сигнал для активации и выживания Т-лимфоцитов. CD86 взаимодействует с теми же лигандами, что и CD80: лиганд CD28 и лиганд CD152 (CTLA-4) [13].

Статистический анализ

Для статистической обработки использовали пакет программ IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Сравнительный анализ независимых групп проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Оценка различий между зависимыми выборками (в динамике) была произведена непараметрическим критерием парных сравнений Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей: Me (Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ данных экспрессии исследованных нами дифференцировочных маркёров созревания ДК между 7-м и 9-м днями культивирования у онкологических больных показал значимые статистические различия по жизнеспособности клеток ($p=0,012$) и экспрессии CD80 ($p=0,028$) и CD83 ($p=0,036$).

При этом жизнеспособность клеток, оценённая с использованием йодида пропидия, значимо

снижается на 9-й день по сравнению с 7-м днём культивирования (табл. 1). Следует отметить, что ранее проведённое нами исследование морфологических характеристик ДК у больных раком молочной железы выявило, что в первые дни культивирования отмечается сниженный потенциал жизнеспособности клеток и процессов созревания (по сравнению с характеристиками ДК у здоровых лиц), вероятно связанный с цитотоксичностью проводимой на момент исследования химио- и лучевой терапии. Однако в последние дни культивирования процессы активации созревания моноцитов в ДК оказались существенно выше, чем у здоровых лиц [14]. Данные проточной цитометрии указывают, что жизнеспособность культивируемых ДК у онкобольных существенно снижается на 9-й день по сравнению с 7-м днём культивирования. Вероятно, это связано со снижением потенциала, то есть накоплением продуктов обмена в питательной среде, и относительным дефицитом пластических веществ.

Между CD14⁻ (негативными по экспрессии CD14) и CD14⁺ (позитивными) клетками была выявлена сильная отрицательная корреляционная связь ($r=-0,984$; $p=0,000$). Существенная утрата CD14⁺ (выше 90%) свидетельствует о дифференцировке моноцитов в ДК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты проточной цитофлуориметрии указывают на то, что дифференцировочные маркёры созревания имеют значимые различия в динамике. Так, по нашим данным, на 9-й день после антигенной нагрузки, которая была произведена на 7-е сутки культивирования, наиболее значимое повышение экспрессии наблюдается по маркёру CD80⁺: его значение повышается в 2,40 раза.

Однако динамика экспрессии CD83⁺ оказалась неоднозначной: она снижается в 1,65 раза на 9-й день по сравнению с 7-м днём, и данное различие имеет статистическую значимость ($p=0,036$).

Таблица 1. Иммунофенотипические маркёры дендритных клеток в динамике

Table 1. Immunophenotypic markers of dendritic cells over time

Дифференцировочные кластеры	7-й день культивирования	9-й день культивирования	Значимость (критерий Вилкоксона)
Жизнеспособность	98,13 (95,58; 98,84)	90,04 (83,15; 95,61)	0,012
CD14 ⁻	98,33 (95,39; 99,35)	96,33 (90,24; 99,35)	0,093
CD14 ⁺	2,18 (0,35; 4,39)	2,67 (0,45; 6,21)	0,123
CD1a	18,87 (3,81; 24,15)	6,87 (3,81; 24,15)	0,176
CD80 ⁺	33,32 (19,03; 67,80)	79,98 (48,81; 97,62)	0,028
CD83 ⁺	24,59 (22,85; 33,91)	14,86 (12,58; 27,11)	0,036
CD86 ⁺	97,76 (94,94; 99,37)	88,64 (2,36; 99,94)	0,063
HLA-DR	99,75 (98,23; 99,92)	99,15 (88,80; 99,62)	0,091

По экспрессии CD86⁺ мы наблюдаем тенденцию к снижению ($p=0,063$) на 9-й день по сравнению с 7-м днём культивирования.

Таким образом, несмотря на неоднозначность изменений экспрессии дифференцировочных кластеров моноцитарных ДК, в целом отмечается значимые признаки созревания: потеря маркера моноцитов CD14⁺, повышенная экспрессия CD80⁺, CD83⁺, CD86⁺ — основных маркеров.

CD83⁺ действует как модуль регуляторной контрольной точки, предотвращая чрезмерные иммунные реакции, которые в конечном итоге приводят к аутоиммунитету. Мы предоставили доказательства того, что специфическая для ДК отмена CD83⁺ приводит к усилению защитных антибактериальных иммунных ответов, но также усугубляет аутоиммунное нейровоспаление. Делеция CD83 придаёт ДК более провоспалительный фенотип, что приводит к мощной индукции антиген-зависимой пролиферации Т-клеток и коммитации Th17. Кроме того, CD83-дефицитные ДК имеют тенденцию снижать супрессивную способность Т-reg клеток и таким образом нарушать установление механизмов разрешения воспаления. Наконец, эти результаты могут помочь найти новые пути и стратегии терапевтического вмешательства для специфической модуляции функций ДК при терапии аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз [15].

Полученные нами результаты исследования экспрессии костимулирующих антигенов в процессе созревания из моноцитов периферической крови в ДК у пациентов с диагнозом «рак молочной железы» указывают на то, что, несмотря на неоднозначность изменений экспрессии дифференцировочных кластеров моноцитарных ДК, в целом отмечаются признаки потери маркера моноцитов CD14 и повышенная экспрессия CD80⁺, CD83⁺ и CD86⁺ — основных дифференцировочных маркеров ДК. При сравнительном анализе нами было выявлено статистически значимое повышение экспрессии на клетках CD80⁺ ($p=0,028$), а также снижение CD83⁺ ($p=0,036$) и тенденция к снижению CD86⁺ ($p=0,063$) на 9-й день по сравнению с 7-м днём культивирования. Снижение CD83⁺ можно рассматривать как подавление чрезмерной активации иммунных реакций.

В дальнейшем необходимо более углублённое изучение особенностей созревания и активации культивированных ДК для понимания механизмов и факторов, влияющих на снижение эффективности иммунотерапии аутологичной дендритно-клеточной вакциной.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа была выполнена в рамках федерального проекта «Развитие человеческого капитала в интересах регионов, отраслей и сектора исследований и разработок» национального проекта «Наука и университеты», шифр тематики FSRG-2022-0009: «Разработка и испытание новых биомедицинских клеточных продуктов, композиционных медицинских изделий», и научно-образовательного центра «Север: территория устойчивого развития», технологический проект № 7.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.С. Гольдерова — написание текста статьи, редактирование статьи, сбор и анализ литературных данных, обзор литературы; И.Э. Николаева — обзор литературы, работа по культивированию, сбор и анализ литературных источников; Т.Н. Жарникова — предоставление биологического материала и научная консультация по раку молочной железы, П.В. Никифоров — обзор литературы, обсуждение; И.П. Троев — обзор литературы, перевод текста на английский.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was carried out within the framework of the federal project "Development of human capital in the interests of regions, industries and the research and development sector" of the national project "Science and Universities", subject code FSRG-2022-0009 ("Development and testing of new biomedical cell products, composite medical products"), and educational research center "North: Territory of Sustainable Development", technological project No. 7.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Golderova AS — wrote the text, and edited the article, reviewed the literature, collected and analyzed literature; Nikolaeva IE — performed a literature review, worked on cell cultivation, reviewed the literature, collected and analyzed literature; Zharnikova TN — provided biological material and scientific advice on breast cancer; Nikiforov PV — reviewed the literature, wrote the discussion; Troev IP — reviewed the literature, translated into English.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bourque J., Hawiger D. Activation, Amplification, and Ablation as Dynamic Mechanisms of Dendritic Cell Maturation // *Biology*. 2023. Vol. 12, N 5. P. 716. doi: 10.3390/biology12050716

2. de Saint-Vis B., Vincent J., Vandenabeele S., et al. A novel lysosome-associated membrane glycoprotein, DC-LAMP, induced upon DC maturation, is transiently expressed in MHC

- class II compartment // *Immunity*. 1998. Vol. 9, N 3. P. 325–336. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80615-9
3. Carreno B.M., Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses // *Annu Rev Immunol*. 2002. Vol. 20. P. 29–53. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.091101.091806
4. Mbonque J.C., Nieves H.A., Torrez T.W., Langridge W.H. The Role of Dendritic Cell Maturation in the Induction of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // *Immunol*. 2017. Vol. 8. doi: 10.3389/fimmu.2017.00327
5. Prilliman K.R., Lemmens E.E., Palioungas G., et al. Cutting edge: a crucial role for B7-CD28 in transmitting T help from APC to CTL // *J Immunol*. 2002. Vol. 169. P. 4094–4097. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4094
6. Kennedy A., Waters E., Rowshanravan B., et al. Differences in CD80 and CD86 transendocytosis reveal CD86 as a key target for CTLA-4 immune regulation // *Nat Immunol*. 2022. Vol. 9. P. 1365–1378. doi: 10.1038/s41590-022-01289-w
7. Yin X.K., Wang C., Feng L.L., et al. Expression Pattern and Prognostic Value of CTLA-4, CD86, and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemo(radio)therapy // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, N 22. P. 5573. doi: 10.3390/cancers14225573
8. Riaz B., Islam S.M.S., Ryu H.M., Sohn S. CD83 Regulates the Immune Responses in Inflammatory Disorders // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. Vol. 24. P. 2831. doi: 10.3390/ijms24032831
9. Кескинов А.А., Шуринов М.Р., Бухман В.М., Шпрах З.С. Патологические изменения дендритных клеток при раке // *Россий-*

- ский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15, № 4. С. 25–33. EDN: WZJPM doi: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-25-33
10. Ogden A.T., Horgan D., Waziri A., et al. Defective receptor expression and dendritic cell differentiation of monocytes in glioblastomas // *Neurosurgery*. 2006. Vol. 59, N 4. P. 9–10. doi: 10.1227/01.neu.0000233907.03070.7b
11. Hasebe H., Nagayama H., Sato K., et al. Dysfunctional regulation of the development of monocyte-derived dendritic cells in cancer patients // *Biomed Pharmacother*. 2000. Vol. 54, N 6. P. 291–298. doi: 10.1016/S0753-3322(00)80050-5
12. Shurin M.R., Naiditch H., Gutkin D.W., Umansky V., Shurin G.V. Chemo Immuno Modulation: immune regulation by the antineoplastic chemotherapeutic agents // *Curr Med Chem*. 2012. Vol. 19, N 12. P. 1792–1803. doi: 10.2174/092986712800099785
13. Балдуева И.А., Нехаева Т.П., Проценко С.А., и др. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург : НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020.
14. Николаева И.Э., Гольдерова А.С., Иванова В.Г., Кириллина М.П., Николаева Т.И. Созревание моноцитов в дендритные клетки по морфологическим признакам при раке молочной железы // *Якутский медицинский журнал*. 2023. № 3 (83). С. 18–20. EDN: LAZYOG doi: 10.25789/YMJ.2023.83.04
15. Wild A.B., Krzyzak L., Peckert K., et al. CD83 orchestrates immunity toward self and non-self in dendritic cells // *JCIInsight*. 2019. Vol. 4, N 20. P. 126246. doi: 10.1172/jci.insight.126246

REFERENCES

1. Bourque J., Hawiger D. Activation, Amplification, and Ablation as Dynamic Mechanisms of Dendritic Cell Maturation. *Biology*. 2023;12(5):716. doi: 10.3390/biology12050716
2. de Saint-Vis B, Vincent J, Vandenabeele S, et al. A novel lysosome-associated membrane glycoprotein, DC-LAMP, induced upon DC maturation, is transiently expressed in MHC class II compartment. *Immunity*. 1998;9(3):325–336. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80615-9
3. Carreno BM, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:29–53. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.091101.091806
4. Mbonque JC, Nieves HA, Torrez TW, Langridge WH. The Role of Dendritic Cell Maturation in the Induction of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Immunol*. 2017;8. doi: 10.3389/fimmu.2017.00327
5. Prilliman KR, Lemmens EE, Palioungas G, et al. Cutting edge: a crucial role for B7-CD28 in transmitting T help from APC to CTL. *J Immunol*. 2002;169:4094–4097. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4094
6. Kennedy A, Waters E, Rowshanravan B, et al. Differences in CD80 and CD86 transendocytosis reveal CD86 as a key target for CTLA-4 immune regulation. *Nat Immunol*. 2022;9:1365–1378. doi: 10.1038/s41590-022-01289-w
7. Yin XK, Wang C, Feng LL, et al. Expression Pattern and Prognostic Value of CTLA-4, CD86, and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemo(radio)therapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(22):5573. doi: 10.3390/cancers14225573
8. Riaz B, Islam SMS, Ryu HM, Sohn S. CD83 Regulates the Immune Responses in Inflammatory Disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24:2831. doi: 10.3390/ijms24032831
9. Keskinov AA, Shurin MR, Bukhman VM, Shprakh ZS. Pathophysiology of dendritic cells in cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2016;15(4):25–33. EDN: WZJPM doi: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-25-33
10. Ogden AT, Horgan D, Waziri A, et al. Defective receptor expression and dendritic cell differentiation of monocytes in glioblastomas. *Neurosurgery*. 2006;59(4):9–10. doi: 10.1227/01.neu.0000233907.03070.7b
11. Hasebe H, Nagayama H, Sato K, et al. Dysfunctional regulation of the development of monocyte-derived dendritic cells in cancer patients. *Biomed Pharmacother*. 2000;54(6):291–298. doi: 10.1016/S0753-3322(00)80050-5
12. Shurin MR, Naiditch H, Gutkin DW, Umansky V, Shurin GV. Chemo Immuno Modulation: immune regulation by the antineoplastic chemotherapeutic agents. *Curr Med Chem*. 2012;19(12):1792–1803. doi: 10.2174/092986712800099785
13. Baldueva IA, Nekhaeva TP, Protchenko SA, et al. *Dendritic cell Vaccines in immunotherapy of patients with solid tumors: textbook for physicians and students in the system of higher and additional professional education*. Saint Petersburg: NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; (In Russ).
14. Nikolaeva IE, Golderova AS, Ivanova VG, Kirillina MP, Nikolaeva TI. Maturation of monocytes into dendritic cells by morphological signs in breast cancer. *Yakut Medical Journal*. 2023;(3(83)):18–20. EDN: LAZYOG doi: 10.25789/YMJ.2023.83.04
15. Wild AB, Krzyzak L, Peckert K, et al. CD83 orchestrates immunity toward self and non-self in dendritic cells. *JCIInsight*. 2019;4(20):126246. doi: 10.1172/jci.insight.126246

ОБ АВТОРАХ

*** Троев Иван Петрович;**

адрес: Россия, 677027, Якутск, ул. Кулаковского, д. 36;

ORCID: 0000-0001-9782-8565;

eLibrary SPIN: 3750-7480;

e-mail: ysumed@yandex.ru

Гольдерова Айталиа Семеновна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-6739-9453;

eLibrary SPIN: 7868-9925;

e-mail: hoto68@mail.ru

Николаева Ирина Эдуардовна;

ORCID: 0000-0002-8691-9303;

eLibrary SPIN: 2717-7453;

e-mail: dyimovochka1992@yandex.ru

Жарникова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-7967-3704;

eLibrary SPIN: 2354-5105;

e-mail: zharnikova_tn@mail.ru

Никифоров Петр Владимирович, доцент;

ORCID: 0000-0002-2758-155X;

eLibrary SPIN: 4068-1778;

e-mail: Niccifforof@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Ivan P. Troev;**

address: 36 Kulakovskogo street, Yakutsk 677027, Russia;

ORCID: 0000-0001-9782-8565;

eLibrary SPIN: 3750-7480;

e-mail: ysumed@yandex.ru

Aytalina S. Golderova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-6739-9453;

eLibrary SPIN: 7868-9925;

e-mail: hoto68@mail.ru

Irina E. Nikolaeva;

ORCID: 0000-0002-8691-9303;

eLibrary SPIN: 2717-7453;

e-mail: dyimovochka1992@yandex.ru

**Tatiana N. Zharnikova, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Assistant Professor;**

ORCID: 0000-0002-7967-3704;

eLibrary SPIN: 2354-5105;

e-mail: zharnikova_tn@mail.ru

Petr V. Nikiforov, Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-2758-155X;

eLibrary SPIN: 4068-1778;

e-mail: Niccifforof@mail.ru