

18. Ласый, Е. В. Гендерные различия психических расстройств, клинико-психопатологических характеристик и обращаемости за помощью лиц, предпринявших парасуицид / Е. В. Ласый, О. И. Паровая // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. — 2011. — № 3 (05). — С. 4–21.
19. Sandman, D. Out of touch: American men and the health care system / D. Sandman, E. Simantov, C. An // New York: Commonwealth Fund. — 2000.
20. McCreary, D. R. An exploration of the drive for muscularity in adolescent boys and girls / D. R. McCreary, D. K. Sasse // Journal of American College Health. — 2000. — № 48. — P. 297–304.
21. McCreary, D. R. Gender differences in relationships among perceived attractiveness, life satisfaction, and health in adults as a function of Body Mass Index and perceived weight / D. R. McCreary, S. W. Sadava // Psychology of Men and Masculinity. — 2001. — № 2. — P. 108–116.
22. Sun protection behaviors and stages of change for the primary prevention of skin cancers among beachgoers in Southeastern New England / M. A. Weinstock [et al.] // Annals of Behavioral Medicine. — 2000. — Vol. 22, № 4. — P. 286–293.
23. Rosano, G. M. Oestrogens and the heart / G. M. Rosano, G. Panina // Therapie. — 2000. — Vol. 54, № 3. — P. 381–385.
24. Характеристика лиц, содержащихся в исправительных колониях для взрослых по состоянию на 2012 год // Федеральная служба исполнения наказаний Российской Федерации [Электронный ресурс]. — 2013. — Режим доступа: <http://fsin.su/structure/inspector/iao/statistika/Xar-ka%20lic%20sodergahixsya%20v%20IK/>. — Дата доступа: 19.03.2014.

Поступила 23.10.2014

УДК 576.3:612.017.1]:616-006

**РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК
В ФОРМИРОВАНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА
(обзор литературы)**

А. И. Козлова, Е. В. Воропаев, А. И. Конопля

**Гомельский государственный медицинский университет
Курский государственный медицинский университет, Россия**

В настоящее время дендритные клетки считаются главными «профессиональными» антигенпрезентирующими клетками. Они играют ведущую роль в запуске адаптивного иммунного ответа и его интеграции с врожденным иммунитетом. Эти свойства ДК определили значительный интерес к возможности их использования в качестве основы для создания противоопухолевых вакцин. Результаты исследований свидетельствуют о специфическом усилении противоопухолевой активности лимфоцитов по отношению к тем видам опухолей, к которым проводилась ДК-иммунизация.

Ключевые слова: дендритные клетки, антигенпрезентирующие клетки, опухольассоциированные антигены, ДК-вакцинация.

**THE ROLE OF DENDRITIC CELLS
IN FORMATION OF ANTITUMORAL IMMUNITY
(literature review)**

A. I. Kozlova, E. V. Voropayev, A. I. Konoplya

**Gomel State Medical University
Kursk State Medical University, Russia**

At present, dendritic cells are thought to be the main «professional» antigenpresenting cells. They play the leading role in the triggering of the adaptive immune response and its integration with inborn immunity. These properties of dendritic cells determine significant interest for their possible use as a base for making antitumoral vaccines. The results of the study testify about the amplification of the lymphocytes antitumoral activity in relation to the types of tumors against which DC-vaccination was carried out.

Key words: dendritic cells, antigenpresenting cells, tumor-accotiated antigens, DC-vaccination.

В начале 1960-х годов стало понятным, что макрофаги не являются единственным типом антигенпрезентирующих клеток (АПК). В 1973 г. Р. Стайнман (R. M. Steinman) и З. Кон (Z. A. Cohn) описали «древовидные клетки» в периферических лимфоидных органах мыши и назвали их дендритными (от греч. *dendron* — дерево). В настоящее время дендритные клетки (ДК) считаются главными «профессиональными» АПК, которые играют ведущую роль в запуске адаптивного иммунного ответа и его интеграции с врожденным иммунитетом (нобелевская пре-

мия по физиологии и медицине за 2011 г. «за открытие дендритных клеток и изучение их значения для приобретенного иммунитета»). Осуществляемый ДК процесс презентации антигенов Т-лимфоцитам в рамках формирования межклеточного иммунного синапса на уровне межклеточных взаимодействий является неотъемлемым звеном в формировании антиген-специфического Т-клеточного иммунитета, направленного на элиминацию как патоген-инфицированных, так и опухолевых клеток. Кроме того, ДК обладают способностью направлять развитие иммунного

ответа и способствовать поляризации Th (Т хелперов) на Th1, Th2 и Th17 [1]. Эти свойства ДК определяют все возрастающий интерес к возможности их использования для избирательной активации специфического иммунного ответа при различной патологии, особенно для создания ДК-вакцин в терапии онкозаболеваний [2].

ДК в незрелом состоянии присутствуют в очень небольшом количестве во всех тканях организма. Их основная функция — это мониторинг внутренней среды организма и распознавание «сигналов опасности» (провоспалительных цитокинов, продуктов повреждения тканей и микробных «патоген-ассоциированных паттернов»). В незрелом состоянии ДК способны очень «профессионально» захватывать и поглощать антигены путем фагоцитоза, макропиноцитоза или эндоцитоза с участием рецепторов: Fc-R, интегринов, С-лектиновых рецепторов и рецепторов «для мусора» (scavenger рецепторов) [1, 3]. После распознавания антигена они мигрируют в периферические лимфоидные органы, где завершается их созревание и происходит презентация процессированных пептидов с участием молекул МНС I и II классов Т-лимфоцитам. Также ДК способны процессировать и презентовать липидные антигены с участием «неклассических» антиген-презентирующих молекул CD1d и полисахаридные антигены при помощи С-лектиновых рецепторов. Созревание ДК сопровождается существенными функциональными и морфологическими перестройками, такими как понижение способности к фагоцитозу, повышение уровня экспрессии костимулирующих и МНС молекул на поверхности клеток, активизация процесса антигенной презентации, усиление продукции цитокинов и хемокинов, что в целом способствует формированию более мощной и оптимизированной иммунной реакции [4].

Совокупность ДК представляет собой семейство клеточных популяций, обладающих различным онтогенезом, локализацией и фенотипом. Благодаря разнообразию экспрессируемых рецепторов и способности продуцировать различные цитокины каждая популяция ДК имеет собственную специализированную иммунную функцию, основанную на особенностях взаимодействия с Т- и В-лимфоцитами, НК-клетками. В зависимости от целей ДК-вакцинации для создания вакцин могут быть использованы различные категории и популяции ДК.

ДК происходят из CD34⁺ костномозговых предшественников, обнаруживаются в крови и периферических лимфоидных тканях и могут быть классифицированы на две основные категории: плазмоцитоидные (лимфоидные) и миелоидные («классические») ДК [1, 2].

Миелоидные ДК представляют собой преобладающую фракцию ДК. Они определяются

в периферических лимфоидных органах и тканях, а также в крови. Миелоидные ДК дифференцируются на два основных подкласса в соответствии с поверхностными маркерами: BDCA-1 (CD1c⁺) и BDCA-3 (CD141⁺). Оба типа клеток могут эффективно осуществлять кросс-презентацию антигенов с участием МНС I и II классов, однако BDCA-3 (CD141⁺) клетки после стимуляции продуцируют большее количество IL-12, необходимого для индукции Th1 иммунного ответа и праймирования CD8⁺ лимфоцитов [4]. Уникальная способность CD1c⁺ ДК состоит в контроле дифференцировки мукозальных CD8⁺ Т-лимфоцитов в легких [5].

Плазмоцитоидные ДК обнаруживаются, главным образом, в крови и лимфоидных органах (тимус, костный мозг, селезенка, миндалины и лимфоузлы). Они играют заметную роль в индукции противовирусного иммунитета, так как продуцируют большое количество IFN I типа в ответ на распознавание специфического патогенассоциированного молекулярного паттерна (pathogen-associated molecular patterns — PAMP) или стрессорных молекул «опасности» (danger-associated molecular patterns — DAMP) [6]. В целом антигенная презентация с участием плазмоцитоидных ДК протекает менее эффективно, чем у миелоидных ДК, однако многие авторы отмечают, что эти клетки работают «синергически», поддерживая друг друга для усиления эффекторной фазы адаптивного иммунного ответа, так что в будущем для ДК-вакцинации, скорее всего, будет использован «коктейль» из нагруженных антигеном плазмоцитоидных и миелоидных ДК [7].

В коже содержатся дополнительные разновидности миелоидных ДК: эпидермальные клетки Лангерганса и дермальные CD14⁺ ДК, различающиеся между собой по ряду фенотипических и функциональных признаков. Считается, что клетки Лангерганса благодаря своей способности продуцировать IL-15 в большей степени активируют Th1, чем CD14⁺ ДК; роль последних заключается в индукции Th2 и гуморального иммунного ответа. [8]. После поглощения и процессинга антигена клетки Лангерганса эффективно «праймируют» пептид-специфические эпитопы наивным CD8⁺ Т-лимфоцитам и индуцируют их дифференциацию в цитотоксические Т-лимфоциты (cytotoxic T-lymphocytes — CTL), наиболее эффективные в киллинге опухолевых клеток [9]. В кишечнике определяются также CD14⁺ ДК, которые способны прямо воздействовать на В-клетки или наивные CD4⁺ Т-лимфоциты, что способствует дифференцировке фолликулярных Th (T_{fh}) и косвенной активации В-лимфоцитов, при этом идет слабая дифференцировка CTL. Данный момент должен учитываться при создании

ДК-вакцины на основе кишечных ДК, которая будет в большей степени генерировать гуморальный иммунный ответ, чем клеточный [5].

ДК экспрессируют большое количество неклональных патоген-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRRs), необходимых для улавливания и трансмиссии «сигналов опасности» к эффекторам адаптивного иммунитета. PRR включают мембранные С-лектины, Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR) и NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors — NLR), а также сенсорные молекулы для ДНК/РНК. Данные рецепторы позволяют ДК «взаимодействовать» с патогенами, апоптотическими/некротическими клетками и стрессорными молекулами, что используется в клинических исследованиях для создания более эффективных вакцин. Недавно описаны у ДК «инфламмосомы» — цитоплазматические макромолекулярные образования, которые служат платформой для активации каспазы-1 и играют очень важную роль в индукции «иммуногенной смерти опухолевых клеток» при участии ДК (Kroemer et al., 2013).

Кроме того, ДК способны спонтанно поглощать погибшие опухолевые клетки, процессировать опухолевые антигены и осуществлять их презентацию Т-лимфоцитам. Данный факт играет существенную роль для естественной эндогенной противоопухолевой иммунизации.

В настоящее время известно, что помимо способности ДК распознавать паттерны патогенности при реализации естественного иммунитета и значительно выраженной способности активировать Т-клетки они также обладают несколькими дополнительными механизмами, позволяющими представлять антиген в комплексе не только с молекулами МНС II класса, но и МНС I класса, что является ключевым моментом для мощной генерации СТЛ, способных инактивировать опухолевые клетки. Это так называемое перекрестное представление (cross-presentation), когда антигены, обычно представляемые молекулами МНС II класса, могут быть представлены также и молекулами МНС I класса, соответственно происходит индукция как $CD4^+$, так и $CD8^+$ лимфоцитов [10]. Формирование такого «двойного» иммунного синапса способствует мощной клональной экспансии и дифференциации эффекторных Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов памяти. Стоит обратить внимание, что в отличие других АПК ДК способны предоставлять антиген наивным лимфоцитам (то есть «праймировать» антиген).

Кроме активации Т-клеток ДК также способны стимулировать наивные В-лимфоциты и В-лимфоциты памяти, НК-клетки и НКТ-клетки. Известно, что НК-клетки являются очень важными неспецифическими эффекторами проти-

воопухолевого иммунитета. ДК могут участвовать в активации НК-клеток (естественных киллеров) несколькими путями: 1) для плазматоидных ДК характерна продукция IFN I типа, необходимого для активации НК-клеток; 2) для миелоидных ДК характерна продукция интерлейкинов (IL-12, IL-15, IL-18), участвующих в стимуляции цитотоксичности, пролиферации и продукции ИНФ- γ НК-клетками; 3) запуск и усиление эффекторной активности НК-клеток через их взаимодействие с коstimулирующими молекулами ДК. НК-клетки, в свою очередь, способны «взаимно» стимулировать ДК и провоцировать их дифференциацию в зрелую, активно продуцирующую IL-12 форму ДК, ответственную за поляризацию Т-клеток в сторону Th1 (так называемые ДК1) и генерировать достаточное количество СТЛ для эффективной элиминации опухоли. НКТ-клетки представляют собой «неклассическую» разновидность Т-лимфоцитов. Условие активации этих клеток — распознавание лиганда через TCR (Т-клеточный рецептор). Лиганд презентуется НКТ-лимфоцитам дендритными клетками. Показано участие НКТ-клеток в противовирусной и противоопухолевой защите.

Таким образом, ДК участвуют в элиминации опухолевых клеток, направляя как эффекторы специфического иммунитета (СТЛ), так и эффекторы неспецифической цитотоксичности (НК-клетки или НКТ-клетки) на соответствующие мишени [11].

При рассмотрении противоопухолевого иммунитета следует учитывать «историю» формирования опухоли. Одна из современных концепций (концепция трех «Е») предлагает трехстадийную динамику иммунологических взаимоотношений между опухолью и организмом: удаление (elimination), равновесие (equilibrium) и ускользание (escape). На каждом из этапов описанные выше активационные и эффекторные механизмы, в том числе и с участием ДК, могут успешно элиминировать опухоль-трансформированные клетки. Во время первой фазы «локальное воспаление», происходящее в зоне неопластической трансформации, способствует миграции эффекторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, макрофагов, НКТ-клеток, $\gamma\delta$ Т-клеток), цитокины которых являются хемоаттрактантами для незрелых ДК. Прибыв в место опухоль-зависимого воспаления, последние поглощают «обломки» или апоптотические остатки опухолевых клеток, далее мигрируют («хоуминг») в периферические лимфоузлы, где осуществляется процессинг и презентация иммунодоминантных пептидов МНС-рестриктированным $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитам. $CD8^+$ СТЛ-лимфоциты, активированные под влиянием антигенного стимула и цитокинов, предос-

тавляемых ДК, направляются непосредственно к месту локализации опухоли с целью ее элиминации путем апоптоза. Этот $CD8^+$ ответ в дальнейшем поддерживается ДК-активированными $CD4^+$ Th1 лимфоцитами. В результате при благоприятном развитии событий происходит элиминация опухоли. Во многих исследованиях в последнее время отмечается тот факт, что ДК помимо их главной роли «дирижеров» врожденного и адаптивного иммунного ответа могут осуществлять прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки в качестве эффекторных клеток («киллерные ДК»). Механизм туморицидного действия ДК заключается в активации рецепторов программированной смерти, выделении перфоринов, гранзима В и NO. Вместе с нейтрофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами, НКТ-клетками киллерные ДК могут участвовать в уничтожении опухолевых клеток и способствовать миграции эффекторов воспаления в опухолевую ткань. Некоторые исследователи считают перспективным создание ДК-вакцин на основе этих клеток для терапии онкозаболеваний [12].

У части индивидуумов тем не менее малигнизация и прогрессирование опухоли все же имеет место. На последней фазе опухоль часто выходит из-под контроля иммунных механизмов. Многие опухоли могут экспрессировать антигены, в норме присутствующие только на тканях плода или «иммуноприлегируемых» органах (например, яички), поэтому иммунная система не развивает к ним толерантность во время лимфогенеза. Также опухоли могут обладать мутировавшими антигенами (p53) или вновь синтезированными антигенами в результате хромосомных перестроек (bcg-abl). Активация эффекторных Т-клеток на такие опухоль-ассоциированные антигены (ОАА) происходит быстрее. Однако «иммуногенные» опухоли могут подавлять иммунный ответ непосредственно, ингибируя активность ОАА-специфичных Т-клеток, и косвенно, подавляя созревание ДК. Активность ДК может быть значительно снижена за счет действия таких иммуносупрессивных факторов, секретлируемых опухолью, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), IL-6, IL-10, простаноидов и др. Дефекты ДК обусловлены, прежде всего, снижением экспрессии молекул МНС и костимулирующих поверхностных молекул CD80/CD86, необходимых для адекватной презентации антигена Т-лимфоцитам, а также сниженной миграцией ДК в лимфатические узлы и уменьшением количества секретлируемых IL-12, IL-2 и IFN- γ в ответ на ОАА.

Такие фенотипически и функционально «поврежденные» ДК способны индуцировать

анергию или апоптоз опухоль-специфических Т-лимфоцитов и способствовать экспансии иммуносупрессивных Т регуляторных клеток [13].

Установлен факт, что активация Т-клеток в присутствии ДК, выделенных от больных с метастазирующими опухолями, приводит к более выраженному увеличению количества апоптотических Т-лимфоцитов на фоне уменьшения доли активно пролиферирующих Т-клеток. Усиление апоптоза Т-клеток в присутствии ДК во многом обусловлено функциональными особенностями ДК, которые высоко экспрессируют PD-1-лиганд (лиганд «белка программируемой смерти 1» или programmed death ligand 1), что приводит к анергии и апоптозу Т-лимфоцитов и, соответственно, нарушению противоопухолевого иммунитета [12].

Основная цель ДК-вакцинации состоит в активации наивных Т-клеток или стимуляции Th1 иммунного ответа, наиболее эффективного в элиминации опухолевых клеток. Доклинические и клинические исследования свидетельствуют о том, что для оптимальной индукции опухоль-специфического иммунного ответа ДК-вакцина должна обладать следующими свойствами: во-первых, способностью к миграции в лимфатические узлы, где наиболее благоприятное микроокружение для активации Т-лимфоцитов; во-вторых, долговременностью результата, то есть ДК должны экспрессировать «зрелый фенотип» в лимфоузлах достаточно долгое время, необходимое для созревания и накопления опухоль-специфических СТЛ; в-третьих, ДК должны стабильно презентировать ОАА. Кроме того, вакцинация должна приводить к генерации долго живущих $CD8^+$ Т-клеток памяти, способных предотвращать рецидивы [5].

С тех пор, как была проведена первая ДК-вакцинация (в 1996 г. у пациентов с неходжкинской В-клеточной лимфомой), описано более 100 клинических исследований в данной области, однако оптимальной стратегии создания и апробирования ДК-вакцины так и не разработано [4]. Наиболее часто используемым источником ДК являлись предшественники мононуклеаров периферической крови, однако с достаточным успехом могли использоваться и костномозговые $CD34^+$ экспрессирующие лейкоциты, которые дифференцируются в ДК в основном под влиянием лиганда цитокина Flt3 (Flt-3L) [2]. Периферические мононуклеары выделяли с помощью лейкофереза и культивировали для дифференциации в незрелые ДК в присутствии «цитокинового коктейля» (как правило, это GM-CSF и IL-4, альтернативные варианты — GM-CSF + IL-15 или IFN- β + IL-3). До сих пор не существует стандартного протокола методик «нагрузки антигеном» ДК, их созревания, дозировки и способа введения

ДК-вакцины. Стратегией, обеспечивающей созревание ДК, является их сокультивирование в присутствии таких цитокинов, как GM-CSF, IL-4, IL-1 β , IL-6, TNF- α и PGE-2 (простагландин E2) или добавление лигандов TLR или немитилированных островков мотива цитозин-фосфатгуанозина (CpG). Введение ДК-вакцины может осуществляться в различных дозах различными способами (внутрикожно, внутримышечно, внутривенно или интратуморально). Формирование эффективного противоопухолевого иммунного ответа на вакцинотерапию, как правило, требует от нескольких недель до нескольких месяцев. Поэтому клинический эффект часто является отсроченным, что отличает ее от химиотерапевтических препаратов, оказывающих немедленное и кратковременное действие. Вакцинотерапия может быть неэффективна у пациентов с быстрым опухолевым ростом, так как при прогрессировании злокачественные опухоли генетически нестабильны и это может способствовать «ускользанию» новых опухолевых клонов от распознавания иммунной системой хозяина [14].

Эффективная ДК-вакцина при терапии опухолей должна обеспечить Т-лимфоциты тремя «сигналами»: антигенным стимулом при презентации антигенного эпитопа в совокупности с молекулами МНС (сигнал 1); костимуляторами взаимодействия через рецепторы CD80, CD86 и другие для экспансии клона Т-лимфоцитов (сигнал 2); провоспалительными цитокинами (IL-12, IL-18), ответственными за поляризацию Th на Th1, Th2 и Th17 (сигнал 3) [15]. Таким образом, терапевтическое использование ДК в качестве противоопухолевых вакцин теоретически оправдано не только их ярко выраженной способностью производить процессинг и презентацию ОАА, но обеспечением возможности дополнительных костимулирующих и поляризационных сигналов для оптимальной Т-клеточной пролиферации и дифференциации [11]. В последнее время установлено, что ДК также играют важную роль в регуляции хоуминга Т-лимфоцитов (сигнал 4). Например, установлено, что ДК и ДК-вакцины индуцируют под влиянием различных факторов (витамины А, D) Т-клеточные хемокиновые рецепторы (CCR9, CCR10), что обеспечивает предпочтительную миграцию Т-клеток в кишечник или кожу.

Для обеспечения «первым сигналом» производят нагрузку ДК антигеном. Антигены могут быть интегрированы в ДК: 1) в форме ДНК или и-РНК, кодирующих нужный антиген; 2) в форме специфических антигенов (лизаты опухолевых или бактериальных клеток); 3) в форме опухоль-специфических пептидов или пептидов из аутологических опухолей (но их применение ограничено МНС-фенотипом пациента); 4) при образовании химер (гибридов) ДК с опу-

холевыми клетками; 5) при использовании экзосом — «антигенпредставляющих пузырьков», полученных из опухолевых клеток или ДК; 6) при трансфекции в виде вирусных векторов, содержащих генетическую информацию об интересующем опухоль-ассоциированном гене (в качестве векторов, как правило, используют тога- либо аденовирусы). Данные вакцинные конструкции могут контролировать Т-клеточный иммунитет, обеспечивая активацию Th1-клеток [2]. Использование РНК опухоли является очень дорогим способом. Также остается открытым вопрос о возможной опухолевой трансформации самих ДК при трансфекции вирусными векторами. Преимущество опухолевого лизата, очевидно, состоит в содержании широкого спектра различных антигенов, в том числе еще не известных, что позволяет избежать «ускользания» (escape) опухоли из-под иммунного надзора.

Интересной альтернативной методикой ДК-вакцинации является индукция физиологического созревания ДК *in vivo* путем введения реципиентам таких цитокинов, как GM-CSF, Flt-3L или моноклональных антител к рецепторам С-лектина (C-lectine receptors — CLR). В основе этого эффекта, очевидно, лежит пролиферация ранних предшественников ДК [4].

Таким образом, к основным параметрам, учитываемым при создании ДК-вакцины, должны относиться следующие: 1) биологическая функция выбранной ДК-популяции (например, индукция клеточного или гуморального иммунного ответа); 2) выбор соответствующего антигена и его формы; 3) набор экспрессируемых рецепторов ДК совместно с выбором соответствующего адьюванта (цитокина); 4) распределение ДК в тканях. Дальнейшее более глубокое изучение биологических особенностей ДК человека, их популяционных разновидностей и тонкостей функционирования молекулярных механизмов, направленных на активацию Т-лимфоцитов, позволит создавать более совершенные ДК-вакцины для эффективной биотерапии онкологических заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sabado, R. L. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment / R. L. Sabado, N. Bhardwaj // Immunotherapy. — 2010. — № 2(1). — P. 37–56.
2. Ахматова, Н. К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоифекционный / Н. К. Ахматова, М. В. Киселевский. — М.: Практическая медицина, 2008. — С. 156–161.
3. Boudreau, J. E. Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy / J. E. Boudreau, A. Bonehill, K. Thielemans // Molecular Therapy. — 2011. — Vol. 5, № 5. — P. 841–853.
4. Turnis, M. E. Enhancement of dendritic cell as vaccines for cancer / M. E. Turnis, C. M. Rooney // Immunotherapy. — 2010. — № 2(6). — P. 847–862.
5. Palucka, K. Dendritic cell-based cancer therapeutic vaccines / K. Palucka, J. Banchereau // Immunity. — 2013. — Vol. 39(1). — P. 38–48.
6. Demoulin, S. Tumor microenvironment converts plasmacytoid dendritic cells into immunosuppressive/tolerogenic cells: insight into the molecular mechanisms / S. Demoulin, M. Herfs, P. Delvenne // J. Leukoc. Biol. — 2013. — Vol. 93(3). — P. 343–352.

7. Delamarre, L. Dendritic cell-targeted vaccines / L. Delamarre, L. Cohn // *Frontiers in Immunology*. — 2014. — № 5. — P. 255–260.
8. Kastenmüller, W. Dendritic cell-targeted vaccines — hope or hype? / W. Kastenmüller, K. Kastenmüller, C. Kurts // *Horm. Metab. Res.* — 2008. — № 40(2). — P. 75–81.
9. Targeting human dendritic cells subsets for improved vaccines / Hideki Ueno [et al.] // *Semin. Immunol.* — 2012. — Vol. 23(1). — P. 21–27.
10. Montfoort, N. Understanding MHC class I presentation of viral antigens by human dendritic cells as a basis for rational design of therapeutic vaccines / N. Montfoort, E. Van der Aa, A. Woltman // *Front. In Immunol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 182–185.
11. Helper activity of NK-cells during dendritic cell-mediated induction of melanoma-specific cytotoxic T-cells / J. L. Wong [et al.] // *J. Immunotherapy*. — 2011. — Vol. 34(3). — P. 270–278.
12. Hanke, N. Dendritic cell tumor killing activity and its potential applications in cancer immunotherapy / N. Henke, D. Alizadeh, E. Katsanis // *Crit. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 33(1). — P. 1–21.
13. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells (MDSC), macrophages and dendritic cells enhances tumor-induced immune suppression / S. Ostrand-Rosenberg [et al.] // *Semin. Cancer Biol.* — 2012. — Vol. 22(4). — P. 275–281.
14. Медяник, И. А. Использование дендритных клеток в иммунотерапии злокачественных опухолей головного мозга / И. А. Медяник, А. П. Фраерман // *Украинский нейрохирургический журнал*. — 2004. — № 3. — С. 21–23.
15. Kalinski, P. Dendritic cell in immunotherapy of established cancer: roles of signals 1, 2, 3 and 4 / P. Kalinski // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. — 2009. — Vol. 10(6). — P. 526–535.

Поступила 05.11.2014

УДК 616.831–001–037–053.81:356.342

ФАКТОРЫ РИСКА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОГО ТРАВМАТИЗМА У ЛИЦ МУЖСКОГО ПОЛА

А. А. Ребко

Гомельский государственный медицинский университет

Мужчины во всем мире в 2–3 раза чаще переносят черепно-мозговую травму (ЧМТ), чем женщины. В обзоре представлены и обобщены 14 основных факторов риска, влияющих на частоту ЧМТ у мужчин. Наибольшие риски такой травмы возникают в результате воздействия модифицируемых факторов.

Ключевые слова: ЧМТ, факторы риска, когнитивные функции, поведение мужчин, социально-экономический статус, судимость.

RISK FACTORS FOR TRAUMATIC BRAIN INJURY IN MALES

A. A. Rebko

Gomel State Medical University

Men all over the world sustain a traumatic brain injury (TBI) 2–3 times more often than women. This review presents and summarizes the 14 key risk factors affecting the TBI prevalence in men. The greatest risks for TBI arise as a result of the effect of the modifiable factors.

Key words: traumatic brain injury, risk factors, cognitive function, behavior of men, social and economic status, criminal record.

Введение

Черепно-мозговая травма является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Среди различных причин летальности и инвалидизации пациентов она занимает лидирующие позиции [1, 2, 3].

В Республике Беларусь ЧМТ ежегодно получают 6–7 взрослых и 11 детей на 1000 человек.

Смертность от тяжелой ЧМТ достигает 70 %. В целом частота смертельных исходов от ЧМТ составляет 0,21 на 1000 человек [4].

При разработке профилактических программ необходимо учитывать факторы риска травм головного мозга [1, 2, 4–8].

Основные факторы риска черепно-мозгового травматизма представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Основные факторы риска черепно-мозгового травматизма

1. Мужской пол
1.1. Рискованное поведение
1.2. Физическое насилие (криминальная травма)
2. Возраст
2.1. Дети до 5 лет
2.2. Лица от 15 до 24 лет
2.3. Лица старше 75 лет
3. Злоупотребление алкоголем, употребление наркотических препаратов
4. Состояние когнитивной сферы
5. Психические расстройства