

ОБЗОРЫ

КЛЕТКИ-СУПРЕССОРЫ – ОСНОВА ИММУНОПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.А. Козлов

ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

Атеросклероз является сосудистым заболеванием, в процессе формирования которого принимают участие иммунокомпетентные клетки (макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты), эндотелиальные и гладкомышечные клеточные элементы во взаимодействии с липопротеинами, обогащенными холестерином. При этом циркулирующие CD4⁺ Т-лимфоциты дифференцируются преимущественно в клетки Th1, которые реагируют на специфические антигены, такие как окисленные липопротеины низкой плотности и белки теплового шока (HSP60/65), индуцируя процессы повреждения эндотелия и гладкомышечных клеток. Вопрос о том, будет ли развиваться атеросклероз и любое другое заболевание с иммунопатогенетической основой, зависит от сбалансированного участия в процессе регуляторных клеток с супрессорной активностью, в частности CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg. Многочисленные данные свидетельствуют о снижении содержания Treg у больных атеросклерозом и уменьшении их супрессорной активности. Все терапевтические воздействия, стимулирующие активность Treg, положительно влияют на течение экспериментального атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, иммунологическая толерантность, иммунокомпетентные клетки с супрессорной активностью.

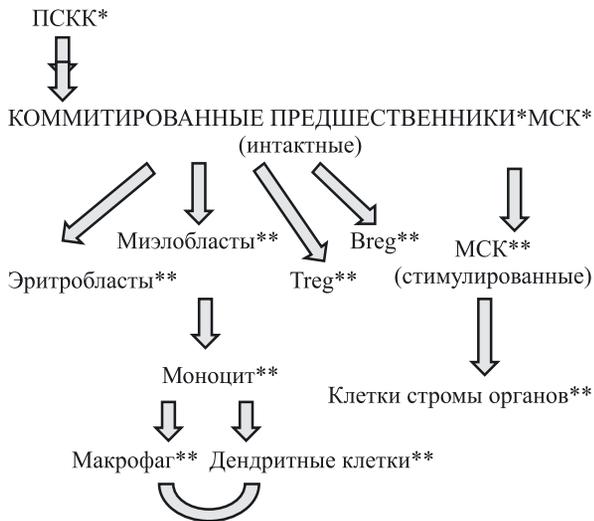
Общепризнанно, что атеросклероз является мультифакториальным сосудистым заболеванием, в процессе формирования которого принимают участие иммунокомпетентные клетки (макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты), эндотелиальные и гладкомышечные клеточные элементы во взаимодействии с липопротеинами, обогащенными холестерином. Главный признак иммунопатогенеза данного заболевания подтверждается тем, что адоптивный перенос CD4⁺ лимфоцитов из участков атеросклеротического повреждения интактным животным индуцирует у них развитие атеросклероза [1]. При этом циркулирующие CD4⁺ Т-лимфоциты дифференцируются преимущественно в клетки Th1, которые узнают специфические антигены, такие как окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и белки теплового шока (HSP60/65), продуцируемые в значительном количестве у гиперхолестеролемичных индивидов или расположенных в бляшках, и отвечают за трансформацию «немых» бляшек в «уязвимые», участвуя в инициации продукции таких цито-

кинов, как IFN- γ , IL-2, IL-12, TNF- α , ускоряя процессы повреждения эндотелия и гладкомышечных клеток [2].

Вопрос о том, будет ли развиваться атеросклероз и любое другое заболевание с иммунопатогенетической основой (рак, аутоиммунное или аллергическое заболевание), зависит от сбалансированного участия в процессах регуляторных клеток с супрессорной активностью различного генеза. При повышенной функциональной активности этих клеток будет развиваться иммунодефицит в отношении любого экзогенного антигена или опухоли. При сниженной активности этих клеток будут формироваться все условия для нарушения иммунологической толерантности и возникновения аутоиммунных заболеваний, включая атеросклероз [3–5].

Известно, что специфическая эффекторная функция иммунной системы в организме реализуется, по существу, двумя популяциями иммунокомпетентных клеток: цитотоксическими Т-лимфоцитами и антителопродуцирующими клетками В-клеточного происхождения, отвеча-

Козлов Владимир Александрович – д-р мед. наук, академик РАН, директор ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», e-mail: vakoz40@yandex.ru



Клетки с иммуносупрессорной активностью в процессе дифференцировки ПСКК и МСК.

* — клетки, не обладающие супрессорной активностью; ** — клетки, обладающие супрессорной активностью

ющими за выработку антител, принадлежащих к различным классам иммуноглобулинов. Интересно, если неспецифической цитотоксичностью обладают клетки различного происхождения (естественные киллеры, макрофаги, дендритные клетки, моноциты, эозинофилы), то продукция антител является неотъемлемой функцией только антителообразующих клеток, потомков В-клеток.

Совсем по-другому обстоят дела с регуляторными клетками различного происхождения. На рисунке представлена схема дифференцировки стволовых клеток двух различных популяций: полипотентных стволовых кроветворных клеток (ПСКК) и мезенхимальных стромальных стволовых клеток (МСК). Клеточные представители всех направлений дифференцировки ПСКК на определенной стадии процесса обладают супрессорной активностью в отношении эффекторных клеток иммунной системы и принимают активное участие в формировании специфического иммунного ответа, определяя его величину. Свойствами иммуносупрессии обладают: эритробласты [6], миелобласты — предшественники нейтрофилов и макрофагов, Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги. То же самое относится и к клеткам, происходящим из МСК. Например, фибробласты при определенных условиях могут подавлять пролиферацию лимфоцитов [7, 8]. Сами МСК также обладают супрессорной активностью, но только после стимуляции их различными цитокинами

[9]. Кстати, эта характеристика МСК является их принципиальным отличием от другой популяции стволовых клеток, от ПСКК, описание супрессорной активности у которых отсутствует в литературе. Это вновь поднимает нерешенный вопрос о происхождении МСК. Их иммуносупрессорная активность вместе со способностью презентировать антиген [10] может говорить о том, что они являются либо потомками клетки предшественника, пока еще не идентифицированной, либо, все-таки, потомками ПСКК?

Из таблицы видно, что количество клеток, обладающих иммуносупрессорной активностью, во много раз превышает количество эффекторных клеток, реализующих специфические клеточный и гуморальный иммунные ответы. И если последние являются лимфоцитами Т- и В-клеточного происхождения, то клетки-супрессоры принадлежат к разным клеточным популяциям, относящимся к различным росткам лимфо- и гемопоэза.

Что касается роли регуляторных клеток в иммунопатогенезе атеросклероза, то показано, что делеция Treg обуславливает ускорение развития атеросклероза, а их введение подавляет данный процесс [11]. В принципе, подобного рода результаты на мышах получены и с другими субпопуляциями регуляторных клеток: Th3 (продуцируют TGF-β) и Tg1 (продуцируют IL-10). Во всех ситуациях, когда нейтрализуются эффекты данных супрессорных цитокинов (введение нейтрализующих антител или растворимых рецепторов, генетические дефекты), регистрировалось ускоренное развитие атеросклероза на фоне увеличения инфильтрации воспалительных клеток в участках повреждения сосудов, в частности активированных Т-лимфоцитов, снижение содержания коллагена, увеличение про-

Общее число клеток с иммуносупрессорной активностью различного происхождения

Клетки	Количество
Т-клетки	11
В-клетки	1
Макрофаги (M2)	1
Дендритные клетки	1
Нейтрофилы (N2)	1
СМК (стимулированные)	1
Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (гранулоидные, моноцитарные, IL-1-индуцированные)	3
Фибробласты-стромы органов	1
Эндотелиальные клетки	1
Эритроидные клетки-супрессоры	1

дукции провоспалительных цитокинов на фоне сдвига активности иммунной системы в сторону Th1 клеток. Воздействия, связанные с повышением продукции TGF- β и IL-10 у мышей, однозначно обуславливали торможение развития атеросклероза [12], уменьшая размеры атеросклеротического повреждения, т. е., по-существу, модифицируя объем бляшек. Интересно, что снижение содержания Treg в селезенках атеросклеротических ApoE-KO мышей было ниже, чем в контроле, задолго до развития признаков атеросклеротического поражения сосудов. Супрессорная активность Treg больных животных была также снижена по сравнению со здоровыми животными [11, 13]. При этом обнаружено, что оксЛПНП ингибируют экспрессию Foxp3 в Treg, подавляя их супрессорную активность [13]. Возможно, это является одним из ведущих механизмов снижения активности Treg при атеросклерозе, который работает в противовес другому механизму, стимулирующему накопление Treg с помощью кинуренина – продукта метаболизма триптофана, уровень которого значительно повышается при воспалительных процессах любого генеза. Повышенный метаболизм триптофана связан с возрастанием активности фермента IDO (2,3-indoleamin deoxygenase), за индукцию экспрессии которого отвечает в основном IFN- γ , играющий весомую роль в иммунопатогенезе атеросклероза [14, 15].

Имеются данные о снижении содержания в периферической крови пациентов с острым коронарным синдромом Treg, так же как и в участках атеросклеротических бляшек. В последнем случае – по сравнению с содержанием Treg в нормальной коже или в участках воспаления в коже [16]. Оказалось, что чувствительность Treg у больных острым коронарным синдромом к ингибирующему эффекту оксЛПНП на экспрессию Foxp3 была выше по сравнению с Treg доноров. При этом у первых была снижена по сравнению со вторыми экспрессия мРНК молекулы CTLA-4, маркера супрессорной активности регуляторных клеток [17]. Следует отметить, что снижение содержания Treg при остром коронарном синдроме, когда регистрируется снижение экспрессии гена Foxp3 в Treg, протекает на фоне увеличения содержания IFN- γ +CD3+ T-клеток, что свидетельствует об активации Th1 ответа. Обнаружено, что у больных с острым коронарным синдромом уменьшен уровень IL-10 в циркуляции, что, по мнению авторов, говорит о протективной роли IL-10 при данной патологии, которые начинают синтезировать макрофаги под влиянием Treg [18].

Наряду с классическими CD4+CD25+Foxp3 Treg не так давно описана еще одна субпопу-

ляция регуляторных клеток, экспрессирующих latency-associated peptide (LAP), не-ковалентно связанный с N-концевой областью TGF- β , которые, обладая иммуносупрессивными свойствами, по своим характеристикам несколько отличаются от классических Treg [19]. В частности, они не экспрессируют ген Foxp3. Показано, что при остром коронарном синдроме содержание в периферической крови клеток CD4+LAP+ уменьшалось, так же как и содержание классических Treg, с одновременным снижением супрессорной активности, снижением продукции IL-10 TGF- β 1. По мнению авторов, данные свидетельствуют об активном участии CD4+LAP+ Treg в иммунопатогенезе атеросклероза [20]. Обнаружено, что частота в периферической крови CD4+LAP+ и CD4+CD25+ Treg у больных с острым коронарным синдромом при остром инфаркте миокарда с повышенным ST позитивно коррелирует с LVEF (left ventricular ejection) и негативно – с LVEDD (left ventricular end-diastolic dimension). Предполагается, что снижение частоты клеток обеих регуляторных популяций может свидетельствовать о начале процесса дестабилизации бляшек, начале острого коронарного синдрома. При этом определяется негативная корреляция между частотой Treg и оксЛПНП [21].

Что касается недостаточно выраженной супрессорной активности регуляторных клеток при атеросклерозе, то для того, чтобы подавить функцию провоспалительных Th1 клеток, а следовательно, и патологический процесс, следует знать о следующих возможных механизмах. Известно, что TNF- α [22], окисленные ЛПНП [23], гомоцистеин [24], повышение уровня которых отмечается при атеросклерозе, оказывают ингибирующий эффект на активность Treg и их количество. TNF- α действовал через TNFR2 на Treg, подавляя экспрессию Foxp3. Гомоцистеин подавлял экспрессию гена Foxp3 на уровне белка и мРНК у мышей ApoE-/- . Можно предположить, что одним из механизмов снижения проявления функциональной активности Treg является увеличение резистентности CD4+CD25-T-лимфоцитов к супрессорному эффекту Treg под влиянием IL-6, уровень которого повышается при атеросклерозе [25]. Лептин, метаболический гормон, продуцируемый адипоцитами, уровень которого также повышен при атеросклерозе, оказывает негативное влияние на функцию регуляторных T-клеток в экспериментах на мышах [26].

Подчеркнем, что атеросклероз является хроническим иммуновоспалительным заболеванием, где T-клетки, специфические для окисленных (окс) ЛПНП, вносят существенный вклад

в аутоиммунный процесс атеросклероза. Если это так, то развитие аутоиммунного процесса не может быть не связано с нарушением состояния иммунологической толерантности, где весомая роль в формировании принадлежит таким регуляторным Т-клеткам с супрессорной активностью, как CD4+CD25+Foxp3+ и CD4+LAP+. Обе эти популяции оказывают супрессивное действие на развитие атеросклероза у животных, участвуя в процессе формирования толерантности, по существу, к аутоантигенам, инициирующих развитие атеросклероза [12]. В экспериментах на мышах показано, что интраназальное введение оксЛПНП ингибирует активность Т-клеток эффекторов, тормозит начало развития атеросклероза и его прогрессию на фоне увеличения содержания регуляторных Т-клеток обеих популяций в селезенке и уровня TGF-β. При этом в клетках селезенки снижался уровень мРНК IFN-γ, IL-4 и IL-17. Делается вывод об активном участии регуляторных Т-клеток в развитии атеросклеротического процесса и о возможности использования данного подхода в терапии основного заболевания [27]. Подобным подавляющим эффектом на активность Т-клеток эффекторов и на развитие атеросклеротического процесса обладают не связывающие FcR анти-CD3 антитела, орально введенные мышам [28], которые, так же как оксЛПНП, стимулируют накопление регуляторных CD4+CD25+Foxp3+ и CD4+LAP+ Т-клеток. В принципе, таким же действием обладают антигены, введенные в организм орально и, как правило, в низких дозах [29].

Еще один подход к терапии атеросклероза основан на индукции накопления Treg. Обнаружено, что введение ApoE-/- мышам комплекса из IL-2 и антител, нейтрализующих IL-2, тормозит начало развития атеросклероза и прогрессию уже развитого процесса. Положительный терапевтический эффект сопровождался как системным увеличением содержания CD4+CD25+Foxp3+ Treg, так и увеличением их в участках повреждения, супрессорной активностью которых объясняют снижение продукции цитокинов клетками CD4+ Th1, Th2, Th17. Позитивный эффект комплекса связывают с действием на Treg IL-2, уровень которого повышается за счет вводимого комплекса с антителами [30].

Оказалось, что назальная иммунизация мышей белком апоВ-100 в виде соединения с пептидом СТВ приводит к ингибции развития повреждений в аорте на фоне экспансии популяции CD4+ Treg, по-видимому, в основном за счет индукции антигенспецифических IL-10+

регуляторных Tg1. При этом не исключается участие в антиатеросклеротическом процессе и CD4+CD25+Foxp3 классических Treg [31].

Результаты подобного рода получены при оральной толерантности у мышей с помощью HSP60 (белок теплового шока 60). Отмечалось уменьшение размеров атеросклеротических бляшек у Ldlr-/- мышей на фоне увеличения продукции антиатеросклеротических цитокинов IL-10 и TGF-β Т-клетками [32].

Перспективным иммунопатогенетическим методом терапии атеросклероза может быть вакцинация больных собственными дендритными клетками, обработанными такими веществами, как аспирин, IL-10, TGF-β, 1,25-dihydroxyvitamin D3, которые способствуют формированию толерогенной активности у дендритных клеток с последующей индукцией Treg [33]. Показано, что введение атеросклеротическим мышам дендритных клеток, нагруженных оксЛПНП, которые индуцируют апоптоз в этих клетках, подавляют развитие атеросклероза на фоне увеличения содержания Treg [34].

Интересно, что введение мышам аспирина в небольших дозах обуславливало повышение процентного содержания CD4+CD25+Foxp3+ Treg в периферической крови, селезенке и лимфатических узлах [35]. Предполагается, что длительный прием аспирина больными с сердечно-сосудистыми заболеваниями оказывает положительный терапевтический эффект не только через механизмы свертываемости крови, снижая продукцию тромбоксана, но и за счет индуцирующего влияния на популяцию Treg, участвующих в механизмах подавления активности лимфоцитов в воспалительных процессах.

Также на мышах обнаружено, что введение животным вит-D3 (calcitriol) обуславливало торможение развития атеросклероза через индукцию накопления в организме Treg [36].

Таким образом, наиглавнейшей задачей иммунопатогенетической терапии атеросклероза является разработка методов клеточных и лекарственных воздействий, с помощью которых необходимо реанимировать состояние иммунологической толерантности к тем аутоантигенным материалам, которые и являются индукторами атеросклеротических процессов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний. И в первую очередь, это должно касаться методов, индуцирующих накопление CD3+CD25+Foxp3+ регуляторных Т-клеток с их выраженной супрессорной активностью.

В данном кратком литературном обзоре речь идет, практически, только о клетках-супрессорах тимусного происхождения, т. е. о Treg. Од-

нако не следует забывать и о других клетках с супрессорной активностью, таких как стволовые мезенхимальные клетки, В-клетки, клетки-супрессоры миелоидного происхождения, макрофаги. Их роль в иммунопатогенезе атеросклероза остается практически не изученной и, несомненно, подлежит более детальному исследованию. В литературе имеются лишь единичные данные. Так, например, в экспериментах на мышах показано, что в определенных ситуациях введение В-лимфоцитов индуцирует торможение развития атеросклероза, что можно трактовать с точки зрения супрессорной активности клеток Breg [37]. Несомненно, это поможет как более полному пониманию иммунопатогенеза атеросклероза, так и разработке комплексных и эффективных методов иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhou X., Nicolletti A., Elhage R., Hansson G.K. Transfer of CD4+ T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 2919–2922.
- Getz G.S. Immune function in atherogenesis // *J. Lipid Res.* 2005. Vol. 46. P. 1–10.
- Gratz I.K., Campbell D.J. Organ-specific and memory Treg cells: specificity, development, function, and maintenance // *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 1–17.
- Wing K., Fehervari Z., Sakaguchi S. Emerging possibilities in the development and function of regulatory T cells // *Internat. Immunol.* 2006. Vol. 18. P. 991–1000.
- Nilsson J., Wigren M., Shah P.K. Regulatory T cells and the control of modified lipoprotein autoimmunity-driven atherosclerosis // *Trends Cardiovasc. Med.* 2009. Vol. 19. P. 272–276.
- Цырлова И.Г., Кашлакова Н.В., Козлов В.А. Влияние клеток «эритропоэтической» селезенки на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов // *Иммунология*. 1986. № 4. С. 27–29.
- Jones S., Horwood N., Cope A., Dazzi F. The antiproliferative effect of mesenchymal stem cells is a fundamental property shared by all stromal cells // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 2824–2831.
- Haniffa M.A., Wang X.-N., Holtick U., Rae M., Isaacs J.D., Dickinson A.M., Hilken C.M.U., Collin M.P. Adult Human Fibroblasts Are Potent Immunoregulatory Cells and Functionally Equivalent to Mesenchymal Stem Cells // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 1595–1604.
- Fan H., Zhao G, Liu L., Liu F., Gong W., Liu X., Yang L., Wang J., Hou Y. Pre-treatment with IL-1b enhances the efficacy of MSC transplantation in DSS-induced colitis // *Cell. & Mol. Immunol.* 2012. Vol. 9. P. 473–481
- Chan J.L., Tang K.C., Patel A.P., Bonilla L.M., Pierobon N., Ponzio N.M., Rameshwar P. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon- γ // *Blood*. 2006. Vol. 107. P. 4817–4824.
- Ait-Oufella H., Salomon B.L., Potteaux S., Robertson A.-K., Gourdy P., Zoll J., Merval R., Esposito B., Cohen J.L., Fisson S., Flavell R.A., Hansson G.K., Klatzmann D., Tedgui A., Mallat Z. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. P. 178–180.
- Taleb S., Tedgui A., Mallat Z. Regulatory T-cell immunity and its relevance to atherosclerosis // *J. Int. Med.* 2008. Vol. 263. P. 489–499.
- Mor A., Planer D., Luboshits G., Afek A., Metzger S., Chajek-Shaul T., Keren G., George J. Role of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 893–900.
- McLaren J.E., Ramji D.P. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009. Vol. 20, N 2. P. 125–135.
- Merzrich J.D., Fechner L.H., Zhang X., Johnson B.P., Burlingham W.J., Bradfield C.A. An interaction between kynurenine and the Aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells // *Immunol.* 2010. Vol. 185. P. 3190–3198.
- De Boer O.J., van der Meer J.J., Teeling P., van der Loos C.M., van der Wal A.C. Low numbers of Foxp3 positive regulatory T cells are present in all developmental stages of human atherosclerotic lesions // *PLoS ONE*. 2007. Vol. 8. e779.
- Mor A., Luboshits G., Planer D., Keren G., George J. Altered status of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2530–2537.
- Han S.f., Liu P., Zhang W., Bu L., Shen M., Li H., Fan Yh., Cheng K., Cheng Hx., Li Cx., Jia Gl. The opposite-direction modulation of CD4+CD25+ Treg and T helper 1 cells in acute coronary syndromes // *Clin. Immunol.* 2007. Vol. 124. P. 90–99.
- Gandhi R., Farez M.F., Wang Y., Kozoriz D., Quintana F.J., Weiner H.L. Cutting Edge: Human Latency-associated Peptide+ T Cells: A Novel Regulatory T Cell Subset // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 4620–4624.
- Zhu Z.F., Meng K., Zhohg Y.C., Qi L., Mao X.B., Yu K.W., Zhang W., Zhu P.F., Ren Z.P., Wu B.W., Ji Q.W., Wang X., Zeng Q.T. Impaired circulating CD4+LAP+ regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome and its mechanistic study // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9 (2). e88775.
- Lin Y.-Z., Lu Z.-H., Lu Z.-D., Huang Y., Shi Y., Liu L., Wang X.-Y., Ji Q.-W. Downregulation of CD4+LAP+ and CD4+CD25+ regulatory T cells in acute coronary syndromes // *Med. Inflammation*. 2013. Vol. 2013. P. 764082.
- Valencia X., Stephens G., Goldbach-Mansky R., Wilson M., Stevach E.M., Lipsky P.E. TNF downmodulation the function of human CD4+CD25+hi T-regulatory cells // *Blood*. 2006. Vol. 108. P. 253–261.
- Li Q., Wang Y., Chen K., Zhou Q., Wei W., Wang Y., Wang Y. The role of oxidized low-density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome // *BBRC*. 2010. Vol. 394. P. 836–842.
- Feng J., Zhang Z., Kong W., Liu B., Xu Q., Wang X. Regulatory T cells ameliorate hyperhomocysteinaemia-

- accelerated atherosclerosis in apoE^{-/-} mice // Cardiovasc. Res. 2009. Vol. 84. P. 155–163.
25. Pasare C., Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4⁺CD25⁺ T cell-mediated suppression by dendritic cells // Science. 2003. Vol. 299. P. 1033–1036.
 26. Taleb S., Herbin O., Ait-Oufella H., Verreth W., Gourdy P., Barateau V., Merval R., Esposito B., Clement K., Holvoet P., Tedgui A., Mallat Z. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Vol. 27. P. 2691–2698.
 27. Zhong Y., Wang X., Ji Q., Mao X., Tang H., Yi G., Meng K., Yang X., Zeng Q. CD4⁺LAP⁺ and CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells induced by nasal oxidized low-density lipoprotein suppress effector T cell response and attenuate atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice // J. Clin. Immunol. 2012. Vol. 32. P. 1104–1117.
 28. Sasaki N., Yamashita T., Takeda M., Shinohara M., Nakajima K., Tawa H., Usui T., Hirata K.-I. Oral anti-CD3 antibody treatment induces regulatory T cells and inhibits the development of atherosclerosis in mice // Circulation. 2009. Vol. 120. P. 1996–2005.
 29. Faria A.M., Weiner H.L. Oral tolerance // Immunol. Rev. 2005. Vol. 206. P. 232–259.
 30. Dinh T.N., Kyaw T.S., Kanellakis P., To K., Tipping P., Toh B.H., Bobik A., Agrotis A. Cytokine therapy with interleukin-2/anti-interleukin-2 monoclonal antibody complexes expands CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺regulatory T cells and attenuates development and progression of atherosclerosis // Circulation. 2012. Vol. 126. P. 1256–1266.
 31. Klingenberg R., Lebens M., Hermansson A., Fredrikson G.N., Strodtzoff D., Rudling M., Ketelhuth D.F.L., Gerdes N., Holmgren J., Nilsson J., Hansson G.K. Intranasal immunization with an apolipoprotein B-100 fusion protein induces antigen-specific regulatory T cells and reduces atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010. Vol. 30. P. 946–952.
 32. Gotsman I., Gupta R., Lichtman A.H. The influence of the regulatory T lymphocytes on atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Vol. 27. P. 2493–2495.
 33. Van Brussel I., Schrijvers D.M., van Vre E.A., Bult H. Potential use of dendritic cells for anti-atherosclerotic therapy // Curr. Pharmaceutical Design. 2013. Vol. 19. P. 5873–5882.
 34. Frodermann V., van Puijvelde G.H.M., Wierds L., Lagraauw H.M., Foks A.C., van Santbrink P.J., Bot I., Kuiper J., de Jager S.C.A. Oxidized low-density lipoprotein-induced apoptotic dendritic cells as a therapy for atherosclerosis // J. Immunol. 2015. Vol. 194. P. 1–11.
 35. Javeed A., Zhang B., Qu Y., Zhang A., Sun C., Zhang L., Liu J., Zeng C., Zhao Y. The significantly enhanced frequency of functional CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T regulatory cells in therapeutic dose aspirin-treated mice // Transplant Immunol. 2009. Vol. 20. P. 253–260.
 36. Takeda M., Yamashita T., Sasaki N., Nakajima K., Kita T., Shinohara M., Ishida T., Hirata K.-I. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010. Vol. 30. P. 2495–2503.
 37. Perry H.M., Bender T.P., McNamara C.A. B cell subsets in atherosclerosis // Front. Immunol. 2012. Vol. 3. P. 1–11.

THE SUPPRESSOR CELLS – THE BASIS OF IMMUNOPATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

V.A. Kozlov

*Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14*

Atherosclerosis is a vascular disease, in the formation of which is attended immunocompetent cells (macrophages, dendritic cells, lymphocytes), endothelial and smooth muscle cell elements in interaction with the lipoprotein enriched with cholesterol. Thus, circulating CD4⁺ T lymphocytes are differentiated mainly in Th1 cells that respond to specific antigens, such as oxidized LDL and heat shock proteins (HSP60/65) induces the processes of endothelial damage and smooth muscle cells). The question that will or will not develop atherosclerosis depends on balanced participation in the process regulatory cells with suppressor activity, in particular CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg. Numerous data suggest about the reduction of Treg in patients with atherosclerosis and reducing their suppressor activity. All therapeutic effects of stimulating the activity of Treg positively influence the course of experimental atherosclerosis.

Keywords: immunopathogenesis of atherosclerosis, immunological tolerance, immunocompetence cells with suppressor activity.

Статья поступила 20 июня 2015 г.