

# Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза

А. М. Карпов, А. В. Рвачева, М. Х. Шогенова, Р. А. Жетишева, В. П. Масенко, В. Г. Наумов

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

## Абстракт

В последние годы, наряду с классическими представлениями об иммуновоспалительном процессе при атеросклерозе, включающими активацию моноцитов/макрофагов, лимфоцитов, продукцию медиаторов воспаления, фагоцитоз окисленных ЛНП и образование пенных клеток, активно изучаются новые аспекты атерогенеза, в том числе — дендритные клетки. Дендритные клетки являются основными антигенпрезентирующими клетками костномозгового происхождения, подразделяются на 2 подтипа: миелоидные и плазмоцитоподобные. Миелоидные дендритные клетки обнаруживаются в интиме коронарных артерий, причем у больных с ИБС концентрация дендритных клеток значительно выше. Дендритные клетки способны представлять окисленные ЛНП в качестве антигена Т-лимфоцитам, активировать фагоцитоз окисленных ЛНП макрофагами. В обзоре представлены последние данные об участии окисленных ЛНП, Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и дендритных клеток в иммуновоспалительном процессе при атеросклерозе.

**Ключевые слова:** атеросклероз, воспаление, дендритные клетки, моноциты, макрофаги.

## Immunoinflammatory mechanisms of atherosclerosis: modern concepts

A.M. Karpov, A.V. Rvacheva, M.H. Shogenova, R.A. Zhetisheva, V.P. Masenko, V.G. Naumov

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

## Abstract

In recent years, equally with classical concepts of immunoinflammatory process of atherosclerosis, which include the activation of monocytes/macrophages, lymphocytes, production of inflammatory mediators, phagocytosis of oxidized LDL and the formation of foam cells, new aspects of atherogenesis, including dendritic cells are actively explored. Dendritic cells are the most potent antigenpresenting cells marrow origin, they are divided into 2 subtype: myeloid and plasmacytoid. Myeloid dendritic cells are found in intima of coronary arteries, and in patients with CAD concentration of dendritic cells is much higher. Dendritic cells may present oxidized LDL as antigen to T-lymphocytes, activate phagocytosis of oxidized LDL by macrophages. The this review the latest data on the participation of oxidized LDL, T lymphocytes, monocytes/macrophages and dendritic cells in immunoinflammatory the process of atherosclerosis are presented.

**Key words:** atherosclerosis, inflammation, dendritic cells, monocytes, macrophages.

В настоящее время не вызывает сомнений важность роли иммуновоспалительных механизмов в развитии атеросклероза. Изучение взаимосвязи иммунной системы и атерогенеза началось еще в 70-х годах XX столетия под руководством академика А. Н. Климова, и в последние годы в данном направлении удалось достигнуть значительного прогресса. В частности, были идентифицированы аутоантигены, ассоциированные с атеросклерозом, включая окисленные липопротеиды низкой плотности (окисленные ЛНП) и белки теплового шока. Окисленные ЛНП вовлечены во многие этапы процесса воспаления. Они активируют эндотелиальные клетки, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM) и молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM), моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF), тканевого фактора, моноцитарного хемоаттрактивного протеина (MCP-1), активатора ингибитора плазминогена (PAI-1), которые, в том числе, привлекают моноциты из просвета

сосуда в субэндотелиальное пространство и способствуют ускорению дифференциации моноцитов в макрофаги. Воспалительная реакция сама по себе имеет огромное влияние на проникновение липопротеидов в интиму артерий. В частности, такие медиаторы воспаления, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и M-CSF увеличивают сродство ЛНП к эндотелию и гладкомышечным клеткам, а также стимулируют транскрипцию ЛНП-рецепторного гена [1,2]. В экспериментальных исследованиях показано, что после связывания со сквенджер-рецепторами окисленные ЛНП инициируют серию внутриклеточных событий, которые включают в себя индукцию урокиназы и воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 [3-5]. Таким образом, формируется порочный круг воспаления и модификации липопротеидов. Кроме того, окисленные ЛНП способны стимулировать апоптоз, что играет важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки [6].

При атеросклерозе в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных

клеток, прежде всего, это моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты и тучные клетки [7-9]. По-видимому, наиболее ранним этапом характерного для атеросклероза воспаления следует считать прилипание моноцитов к активированным клеткам эндотелия, вследствие чрезмерной экспрессии VCAM на их поверхности. Эндотелиальные молекулы адгезии, связываясь с моноцитами крови, являются основой для последующей миграции этих клеток в субэндотелиальное пространство сосудов под влиянием специфических факторов (MCP-1, ФНО- $\alpha$ ).

Следующий этап – дифференциация моноцитов в макрофаги. Циркулирующие в крови человека моноциты в настоящее время делят на 2 основных подкласса в зависимости от экспрессии на их поверхности рецептора CD16 [10]. Клетки CD14+/CD16+ представляют от 80% до 90% циркулирующих моноцитов и экспрессируют высокий уровень рецептора хемокинов CCR2 и низкий уровень рецептора фракталкина CX3CR1. Данный подтип моноцитов в ответ на активацию продуцирует, в основном, ИЛ-10 и незначительное количество провоспалительных цитокинов. Наоборот, CD14+/CD16+ моноциты имеют CX3CR1+/CCR2 фенотип и выделяют большое количество воспалительных цитокинов (в частности, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12). Было показано, что концентрация CD16+ моноцитов существенно связана с тяжестью течения ИБС, а также с риском разрыва бляшки у больных с нестабильной стенокардией [11, 12].

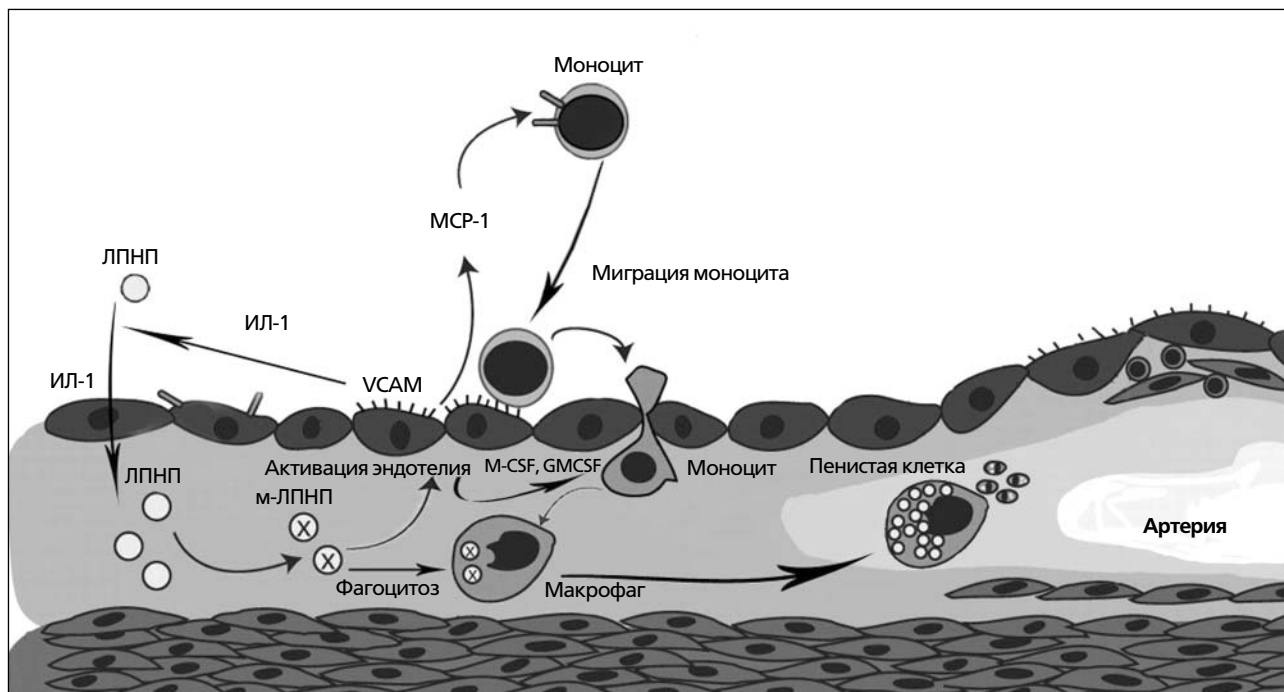
Часть проникших в интиму моноцитов под влиянием M-CSF, GM-CSF и других факторов, секретируемых клетками эндотелия, подвергаются

дифференциации и пролиферации, экспрессируют сквенджер-рецепторы, превращаясь в макрофаги [13] (рис. 1).

В ряде исследований показано, что макрофаги представляют собой неоднородную популяцию клеток. Моноциты/макрофаги могут быть разделены на два подтипа. Один подтип состоит из классически активированных макрофагов (M1 макрофаги), поляризованных липополисахаридом (ЛПС) и интерфероном гамма (ИФН- $\gamma$ ), для которых характерны экспрессия CD86 (костимулирующая молекула, участвующая в презентации антигена Т-клеткам). M1 продуцируют провоспалительные цитокины, такие как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-23. Секретируемые ими хемоаттрактанты активируют гладкомышечные клетки (ГМК), вызывая их миграцию из меди в интиму сосуда. Установлено, что M1 могут распознавать различные формы окисленных ЛНП. Макрофаги, захватывая окисленные ЛНП посредством сквенджер-рецепторов, накапливают в своей цитоплазме липиды и превращаются в пенные клетки, наличие которых в интиме артерий является характерным признаком атеросклеротического процесса.

В 1992 г. M. Stein и соавт. описали альтернативный путь активации макрофагов за счет ИЛ-4 и ИЛ-13 [14], которые индуцируют экспрессию маннозного рецептора (MR), хемокинов CCL17, CCL18 и CCL22. Альтернативно активированные макрофаги (M2 макрофаги) характеризуются экспрессией MR и ИЛ-10 [15]. В отличие от M1, M2 не в состоянии фагоцитировать окисленные ЛНП, но способны выделять различные матриксные металлопротеиназы (MMP2, MMP9, MMP12, MMP13,

**Рисунок 1.** Процесс трансформации моноцитов в макрофаги при атерогенезе.





MMP14). Таким образом, предполагается, что M2 могут способствовать развитию апоптоза клеток и дестабилизации бляшки на поздних стадиях заболевания [16, 17].

Активированные макрофаги способны экспрессировать на своей поверхности комплексы гистосовместимости класса II (MCH II), которые позволяют им представлять антигены Т-лимфоцитам. В свою очередь показано, что CD4+ и CD8+ Т-клетки присутствуют в зоне поражения на всех стадиях атеросклеротического процесса [18, 19].

Важным шагом в понимании иммунновоспалительного процесса при атеросклерозе явилось открытие дендритных клеток в стенке аорты человека [20]. Дендритные клетки — это гетерогенная популяция антиген-презентирующих клеток костномозгового происхождения. Впервые дендритные клетки были обнаружены немецким гистологом Паулем Лангергансом в 1868 г., который считал их элементами нервной системы. И только в 1973 году R. Steinman из Рокфеллеровского института доказал, что дендритные клетки относятся к иммунной системе [21]. Их основной функцией является презентация антигена [22–24]. В настоящее время известно, что дендритные клетки образуются из костномозговых прогениторных клеток CD34+. Под влиянием различных ростовых факторов (GM-CSF, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-3, ИЛ-4) CD34+ превращаются в незрелые дендритные клетки, которые обнаруживаются в кровяном русле и большинстве органов и тканей. В незрелой форме они находятся в тканях до встречи с антигеном [25]. Дендритные клетки способны поглощать различные антигены и представлять их на своей поверхности в комплексе с молекулами MCH I-го и II-го типов [26, 27]. В зависимости от клетки-предшественника (миелоидная или лимфоидная CD34+) различают 2 основных субпопуляции дендритных клеток: миелоидные и плазматоцитоподобные. Миелоидные дендритные клетки экспрессируют на своей поверхности CD11c, толл-подобные рецепторы TLR2–5 [28–30]. В ответ на различные бактериальные компоненты, такие как пептидогликаны, липополисахариды, флагеллин или бактериальную ДНК, миелоидные клетки вырабатывают в основном ИЛ-12, который, в свою очередь стимулирует образование Т-хелперов 1 типа из нативных Т-клеток [31]. Плазматоцитоподобные дендритные клетки, напротив, инициируют противовирусную иммунную реакцию, выделяя интерфероны 1 типа (альфа и бета), ИЛ-4, ИЛ-10 в ответ на активацию TLR7 и TLR9 рецепторов (мембранные белки, обеспечивающие функционирование врожденного иммунитета путем распознавания чужеродных РНК и ДНК) [32–34]. Активация плазматоцитоподобных дендритных клеток стимулирует образование Т-хелперов 2 типа.

Отмечено, что дендритные клетки встречаются как у здоровых людей [35], так и у больных коронарным атеросклерозом [36]. Было установлено, что дендритные клетки накапливаются в основном

в интима пораженных атеросклерозом артерий, в то время, как в интактных артериях дендритные клетки встречаются в значительно меньшей степени [37]. В исследовании Шанхайского института сердечно-сосудистых заболеваний было выявлено увеличение концентрации дендритных клеток в интима пораженных атеросклерозом артерий у больных с ИБС по сравнению с группой контроля, причём в большей степени наблюдалось повышение концентрации миелоидного подтипа дендритных клеток, а уровень концентрации клеток плазматоцитоподобного подтипа практически не изменялся [38]. При этом концентрация циркулирующих в крови миелоидных дендритных клеток у больных с ИБС оказалась ниже, чем у здоровых лиц. Было установлено, что у больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией концентрация миелоидных дендритных клеток в крови значительно ниже, чем у больных со стабильной формой ИБС. Концентрация дендритных клеток в периферической крови имеет обратную корреляцию с такими хорошо изученными маркерами воспаления как С-реактивный белок (СРБ) и ИЛ-6. Таким образом, при атеросклеротическом процессе имеет место активная миграция миелоидных дендритных клеток из периферической крови в атерому. В противоположность этому никакой значимой связи плазматоцитоподобных дендритных клеток с атеросклерозом не выявлено [39]. Интересным является то, что большая часть дендритных клеток локализуется в плечевой области атеросклеротической бляшки (участки оболочки бляшки, переходящие на неизмененную стенку артерии), которые представляют наибольшую опасность в плане разрыва [40]. Там же обнаруживаются кластеры активированных дендритных клеток с Т-лимфоцитами и НКТ-клетками. Высказано предположение о возможной связи дендритных клеток с дестабилизацией атеросклеротических бляшек [41]. Сравнение пациентов с острыми ишемическими симптомами и без таковых показало, что уровень дендритных клеток в интима артерий у больных в первой группе значительно выше. В этом же исследовании у пациентов, находящихся на терапии статинами, атеросклеротические бляшки содержали меньшее количество дендритных клеток, чем у лиц, не принимающих липид-снижающих препаратов. В экспериментальных исследованиях было показано, что статины подавляют созревание и антиген-презентирующие свойства дендритных клеток [42]. S. Ranjit и соавт. определили, что у пациентов с нестабильной стенокардией дендритные клетки функционально изменены. У таких больных, в отличие от здоровых доноров, дендритные клетки в большей степени экспрессируют костимуляторные молекулы CD86 и более активно инициируют пролиферацию Т-клеток [43].

В исследовании C. Alderman и соавт. [44] было показано, что ведущим фактором в активации дендритных клеток являются окисленные ЛНП,

которые способны стимулировать процесс созревания дендритных клеток, усиливать пролиферацию Т-лимфоцитов. Окисленные ЛНП усиливают экспрессию CD40 на поверхности дендритных клеток. Поверхностный клеточный белок CD40 и его лиганд CD154 являются неотъемлемой частью гуморального иммунного ответа. Блокирование взаимодействия CD40-CD154 уменьшает иммунный ответ при множестве различных иммунопатологических процессах, таких как болезнь «Трансплантат против хозяина» [45], рассеянный склероз [46], волчаночный нефрит [47]. CD40 и CD154 в большом количестве встречаются в атеросклеротических бляшках. Согласно имеющимся экспериментальным данным, блокирование CD40 с помощью антител уменьшает рост атеросклеротических бляшек и изменяет их качественный состав (уменьшение липидной составляющей на 79%, уменьшение содержания макрофагов и Т-лимфоцитов на 64% и 70% соответственно), снижается экспрессия MCP-1 [48].

Дендритные клетки играют важную роль в процессе распознавания и фагоцитоза окисленных ЛНП макрофагами [49]. Так, в ответ на активацию окисленными ЛНП, дендритные клетки начинают активно вырабатывать ИЛ-12 [50], который стимулирует активацию Т-клеток, пролиферацию последних в Т-хелперы 1 типа и продукцию интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ) [51]. Провоспалительные цитокины, такие как ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , в свою очередь активно стимулируют накопление окисленных ЛНП в макрофагах и формирование пенистых клеток [52].

Основываясь на концепции, что атеросклероз является хроническим иммунновоспалительным заболеванием, в течение последних нескольких лет проводятся исследования с целью оценки возможности использования собственных окисленных ЛНП для создания вакцин против атеросклероза [53]. Так, в ряде исследований была показана эффективность иммунизации против окисленных ЛНП и апоВ-100 пептидов в экспериментальных моделях на животных. Иммунизация снижала прогрессирование атеросклероза на 40-70% у мышей

и кроликов [54-56]. Иммунизация с помощью Cu<sup>2+</sup> ЛНП у кроликов с гиперхолестеринемией приводит к значительному снижению уровня холестерина, триглицеридов, глюкозы и С-реактивного белка [57]. В работе А. Nauer было показано, что вакцинация LDLr(-/-) мышей против эндогенного ИЛ-12 с помощью МНС II-связывающегося пептида «PADRE» способствует угнетению атерогенеза [58]. К.-Y. Chyu и соавт. показали, что иммунизация с помощью p210 (пептид, производный от апоВ-100) приводит к уменьшению количества дендритных клеток в атеросклеротических бляшках и снижает иммунореактивность макрофагов [59].

Обсуждается возможность иммуномодуляции с использованием дендритных клеток. Так, предполагается, что введение дендритных клеток, активированных определенными антигенами, ингибирует Т-клеточный ответ. Так, в работе А. Hermansson и соавт. дендритные клетки, активированные комплексом апоВ-100 и ИЛ-10, вводились трансгенным мышам, в результате чего отмечалось значительное (до 70%) снижение атеросклеротического поражения аорты, со снижением CD4<sup>+</sup> Т-клеточной инфильтрации и признаками уменьшения системной воспалительной реакции [60]. По результатам многочисленных исследований, проведенных в последние годы, выявлено, что инкубация дендритных клеток в присутствии ИЛ-10 приводит к снижению секреции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-12 и вызывает анергию антиген-специфических Т-клеток.

Таким образом, исследования последних лет указывают, что иммунновоспалительный процесс при атеросклерозе обусловлен не только моноцитарно-макрофагальной составляющей, в результате активации окисленными ЛНП моноцитов, и последовательном превращении последних в макрофаги и пенистые клетки, но и активным участием дендритных клеток, которые за счет способности представлять окисленные ЛНП и апоВ-100 в качестве антигена Т-лимфоцитам, запускают Т-клеточный иммунный ответ, в свою очередь стимулирующий активацию моноцитов.

## Список литературы

1. Stopeck A.T., Nicholson A.C., Mancini F.P. et al. Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993;268:17489-94.
2. Hajjar D.P., Haberland M.E. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular Trojan horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem* 1997;272:22975-8.
3. Geng Y.J., Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma: colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme. *Am J Pathol* 1995;147:251-66.
4. Palkama T. Induction of interleukin-1 production by ligands binding to the scavenger receptor in human monocytes and the THP-1 cell line. *Immunology* 1991;74:432-8.
5. Palkama T., Matikainen S., Hurme M. Tyrosine kinase activity is involved in the protein kinase C induced expression of interleukin-1 beta gene in monocytic cells. *FEBS Lett* 1993;319:100-4.
6. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
7. Belova L.A. Biochemistry of inflammatory processes and vascular injury. Role of neutrophils: a review. *Biochemistry (Moscow)* 1997;62:563-70.



8. Kaski J.C., Zouridakis E.G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events. *Eur. Heart J* 2001;3:10-5.
9. Neri Serneri G.G., Prisco D, Martini F et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997;95:1806-12.
10. Passlick B, Flieger D, Ziegler-Heitbrock HW. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood* 1989;74:2527-34.
11. Ozaki Y, Imanishi T, Taruya A et al. Circulating CD14+CD16+ monocyte subsets as biomarkers of the severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. *Circ J* 2012;76:2412-8.
12. Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H et al. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris. *Circ J* 2011;74:337-45.
13. Rosenfeld M.E., Yla-Herttuala S, Lipton B.A. et al. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Amer. J. Pathology* 1992;140:291-300.
14. Stein M, Keshav S, Harris N et al. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med* 1992;176:287-92.
15. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3:23-5.
16. Kaski J.C., Zouridakis E.G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events. *Eur. Heart J* 2001;3(1):10-5.
17. Maseri A, Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. *Eur. Heart J* 2002;4(B):8-13.
18. Hansson GK, Libby P. The role of the lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease* 1996;1:557-68.
19. Hansson G.K., Jonasson L, Seifert PS et al. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:567-78.
20. Bobryshev Y.V., Lord RSA. Ultrastructural recognition of cells with dendritic cell morphology in human aortic intima. Contacting interactions of vascular dendritic cells in atherosclerotic and athero-prone areas of the normal aorta. *Arch Histol Cytol* 1995;58:307-22.
21. Steinman R.M., Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution. *J Exp Med* 1973;137:1142-62.
22. Steinman RM, Witmer MD. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75:5132-6.
23. Steinman R.M., Kaplan G, Witmer MD et al. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. V. Purification of spleen dendritic cells, new surface markers, and maintenance in vitro. *J Exp Med* 1979;149:1-16.
24. Austyn J.M., Steinman R.M., Weinstein D.E. et al. Dendritic cells initiate a two-stage mechanism for T lymphocyte proliferation. *J Exp Med* 1983;157:1101-15.
25. Lipscomb M.F., Masten B.J. Dendritic cells: immune regulators in health and disease 2002;82:97-130.
26. Reid C.D. The biology and clinical applications of dendritic cells. *Transfus Med* 1998;8:77-86.
27. Lipscomb M.F., Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev* 2002;82:97-130.
28. Shortman K, Liu Y.J. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nature Reviews Immunology* 2002;2:151-61.
29. Jarrossay D, Napolitani G, Colonna M et al. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *European Journal of Immunology* 2001;31:3388-93.
30. Kadowaki N, Ho S, Antonenko S et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *Journal of Experimental Medicine* 2001;194:863-9.
31. Heufler C, Koch F, Stanzl U et al. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon-gamma production by T helper 1 cells. *Eur J Immunol* 1996;26:659-68.
32. Barchet W., Cella M., Colonna M. Plasmacytoid dendritic cells - virus experts of innate immunity. *Seminars in Immunology* 2005;17:253-61.
33. Dzieonek A, Inagaki Y, Okawa K et al. Plasmacytoid dendritic cells: from specific surface markers to specific cellular functions. *Human Immunology* 2002;63:1133-48.
34. Colonna M., Trinchieri G., Liu Y.J. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nature Immunology* 2004;5:1219-26.
35. Millonig G, Niederegger H, Rabl W. et al. Network of Vascular-Associated Dendritic Cells in Intima of Healthy Young Individuals 2001;21:503-8.
36. Bobryshev Y.V., Lord RSA. Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries suggests their involvement in local immune-inflammatory reactions 1998;37:799-810.
37. Ozmen J., Bobryshev Y.V., Lord RSA et al. Identification of dendritic cells in aortic atherosclerotic lesions in rats with diet-induced hypercholesterolaemia 2002;17:223-37.
38. Shi H, Ge J, Fang W. et al. Peripheral-blood dendritic cells in men with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2007;100:593-7.
39. Yilmaz A., Weber J., Cicha I. et al. Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:70-80.

40. Yilmaz A, Lochno M, Traeg F. et al. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques. *Atherosclerosis* 2004;176:101-10.
41. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Co-accumulation of dendritic cells and natural killer T cells within rupture-prone regions in human atherosclerotic plaques. *J Histochem Cytochem* 2005;53:781-85.
42. Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O. et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004;172:85-93.
43. Ranjit S, Dazhu L, Qiutang Z. et al. Differentiation of dendritic cells in monocyte cultures isolated from patients with unstable angina. *Int J Cardiol* 2004;97:551-5.
44. Alderman C.J., Bunyard P.R., Chain B.M. et al. Effects of oxidised low density lipoprotein on dendritic cells: a possible immunoregulatory component of the atherogenic micro-environment? *Cardiovasc Res* 2002;55:806-19.
45. Stuber E., von Freier A., Folsch U.R. The effect of anti-gp39 treatment on the intestinal manifestations of acute murine graft-versus-host disease. *Clin Immunol* 1999;90:334-9.
46. Howard L.M., Miga A.J., Vanderlugt C.L. et al. Mechanisms of immunotherapeutic intervention by anti-CD40L (CD154) antibody in an animal model of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1999;103:281-90.
47. Kallal S.L., Cutler A.H., Datta S.K. et al. Anti-CD40 ligand antibody treatment of SNF1 mice with established nephritis: preservation of kidney function. *J Immunol* 1998;160:2158-65.
48. Mach F., Schonbeck U., Sukhova G.K. et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998;394:200-3.
49. Hjerpe C. Immunomodulation and its effector mechanisms in atherosclerosis. PhD thesis. Stockholm: Karolinska Institutet 2007.
50. Vendetti S., Chai J.G., Dyson J. et al. Anergic T cells inhibit the antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol* 2000;165:1175-81.
51. Tew J.G., E.I. Shikh M.E., E.I. Sayed R.M. et al. Dendritic cells, antibodies reactive with oxLDL, and inflammation. *J Dent Res* 2012;91:8-16.
52. Koltsova E.K., Garcia Z., Chodaczek G. et al. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2012;122:3114-26.
53. Tacke P.J., de Vries I.J., Torensma R. et al. Dendritic-cell immunotherapy: from ex vivo loading to in vivo targeting. *Nat Rev Immunol* 2007;7:790-802.
54. Ameli S., Hultgard Nilsson A., Regnstrom J. et al. Effect of immunization with homologous LDL and oxidized LDL on early atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1074-9.
55. Fredrikson G.N., Soderberg I., Lindholm M. et al. Inhibition of atherosclerosis in apoE-null mice by immunization with apoB-100 peptide sequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:879-84.
56. Freigang S., Horkko S., Miller E. et al. Immunization of LDL receptor-deficient mice with homologous malondialdehyde-modified and native LDL reduces progression of atherosclerosis by mechanisms other than induction of high titers of antibodies to oxidative neopeptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1972-82.
57. Sedigheh A., Salb-Ali S., Shirin A. Effect of immunization against ox-LDL with two different antigens on formation and development of atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2007;6:32.
58. Hauer A.D., Uyttenhove C., de Vos P. et al. Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis. *Circulation* 2005;112:1054-62.
59. Chyu K.Y., Zhao X., Dimayuga P.C. et al. CD8+ T cells mediate the athero-protective effect of immunization with an ApoB-100 peptide. *PLoS One* 2012;7:e30780.
60. Hermansson A., Johansson D.K., Ketelhuth D.F. et al. Immunotherapy with tolerogenic apolipoprotein B-100-loaded dendritic cells attenuates atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2011;123:1083-91.