

ОБЗОРЫ

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ АТЕРОСКЛЕРОЗА: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

© 2011 М.И. Душкин

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Обобщены экспериментальные данные последних лет о применении иммуномодулирующих подходов в лечении атеросклероза. Кратко рассмотрены данные о белках-мишенях антиатерогенных вакцин. Оральное или интраназальное введение белка теплового шока (HSP) и других инфекционных агентов приводит к торможению развития атеросклероза и ассоциируется с изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов и снижением уровня антител к HSP. Значительное снижение развития атеросклеротических бляшек вызывает иммунизация животных окисленными липопротеинами низкой плотности или пептидами модифицированного и нативного апопротеина В. Вакцина против белка, переносящего эфиры холестерина, препятствует развитию дислипидемии и атеросклероза у кроликов и трансгенных мышей. Обсуждаются данные об антиатерогенном действии вакцин к цитокинам, факторам ангиогенеза и антител против CD 40 и 99. Сделано заключение, что создание комбинированной вакцины против атеросклероза является новым перспективным подходом лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: атеросклероз, вакцины, иммунитет, воспаление, липопротеидный обмен.

Сердечно-сосудистые заболевания, вызванные развитием атеросклероза, являются главной причиной смертности в экономически развитых странах мира, включая Россию [1]. Ежегодно Национальный институт здоровья США выделяет до 5 млрд долларов на создание эффективных лекарственных средств против атеросклероза. Однако, согласно последним прогнозам, опубликованным Американской ассоциацией сердца, смертность от последствий атеросклероза к 2020 г. увеличится еще на 20 %, несмотря на широкое применение гиполлипидемических, антиатерогенных препаратов и средств профилактики гипертонии. Несмотря на то что новые лекарства, снижающие уровень холестерина в крови, замедляют темпы роста атеросклеротических бляшек, современная медицина на данный момент не имеет эффективной терапии или химической профилактики этого заболевания.

С позиции патофизиолога, атеросклероз рассматривается как разновидность хронического воспаления в сосудистой ткани, на разных стадиях которого происходит активация клеток иммунной системы [2, 3]. Приведенные в настоящем обзоре данные свидетельствуют, что,

с одной стороны, активация врожденного иммунного ответа может индуцировать сосудистое воспаление, с другой стороны, избирательная активация иммунных функций В-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов, напротив, может ингибировать развитие атеросклероза и воспаления в сосудах. Более того, за последние 15 лет в литературе появились экспериментальные данные об иммунологических подходах лечения и профилактики этого заболевания. В настоящем обзоре анализируются экспериментальные данные о результатах использования вакцин при активной иммунизации и введении антител к молекулам-антигенам, обладающим проатерогенной активностью в экспериментальных моделях развития атеросклероза.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Развитие атеросклероза в сосудах сопровождается изменениями врожденного и адаптивного иммунного ответа, характерного для многих других форм воспаления. Однако эти изменения имеют свои особенности. Быстрый врожденный

Душкин Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-клеточных механизмов терапевтических заболеваний, e-mail: midushkin@soramn.ru

иммунный ответ, вызывающий развитие признаков острого воспаления, быстро развивается в ответ на инвазию микроорганизмов или появление модифицированных эндогенных антигенов. Он обусловлен взаимодействием рецепторов макрофагов и дендритных клеток с патогенными молекулами различной структуры, включая белки, углеводы, липиды и нуклеиновые кислоты. При развитии атеросклероза важную роль в индукции врожденного иммунного ответа играют скэвинджер-рецепторы (SR) и Toll-подобные рецепторы (TLR) макрофагов. Специфичный адаптивный иммунный ответ развивается в течение нескольких дней или недель. Он реализуется в процесс реорганизации иммунобластов, приводящей к появлению связывающих антигены рецепторов на Т- и В-лимфоцитах и продукции иммуноглобулинов.

Иммунизация или использование иммуносупрессивных соединений направлено в основном на изменение адаптивного иммунного ответа, хотя и может изменять элементы врожденного ответа, например активность TLR. Развитие атеросклероза в сосудистой стенке имеет признаки аутоиммунного процесса. Основными антигенами в развитии иммунного ответа выступают модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые появляются в процессе накопления ЛПНП крови в субэндотелиальном пространстве сосудов [4–8]. Модификация ЛПНП включает частичную ферментативную деградацию их компонентов, окисление, агрегацию, взаимодействие с полисахаридными молекулами внеклеточного матрикса. Модифицированные ЛПНП активируют экспрессию генов хемокинов и молекул адгезии лимфоцитов, которые провоцируют проникновение и активацию иммунных клеток в сосудистую стенку. В свою очередь, активация и дифференцировка моноцитов в макрофаги сопровождается усилением экспрессии SR, которые связывают модифицированные ЛПНП и апоптотические клетки и участвуют не только в их деградации, но и в презентации антигенов и активации адаптивного иммунного ответа [9]. Показано, что окисленные ЛПНП могут также индуцировать экспрессию TLR в клетках атеросклеротических бляшек человека и мышей [10–12].

Помимо белковых и липидных антигенов модифицированных ЛПНП, в атеросклеротических бляшках человека с помощью серологических методов обнаружены *Chlamydia pneumoniae* [13], мегаловирусы, белки теплового шока (HSP) микобактериального и хламидийного происхождения [7], а также HSP-60 человека [14]. При этом HSP-60 человека проявляли высокую гомологию (около 70 %) с бактериальными HSP.

Бактериальные липополисахариды и HSP являются классическими лигандами и активаторами TLR макрофагов, которые усиливают воспалительный ответ путем индукции белка-1 и NF каппаВ-зависимых путей в иммунных клетках. Исследования, в которых мышья, дефицитных по ЛПНП рецептору (ЛПНПР -/-) [15], и нормохолестеринемичных кроликов [16] иммунизировали бактериальными HSP-65, показали, что эти белки являются индукторами атеросклеротического процесса. Подобное индуцирующее действие на развитие атеросклероза оказывает иммунизация БЦЖ, которая у кроликов ассоциируется с появлением антител к микобактериальному HSP-65 [17], а у мышья-накауты по аполипротеину E (apoE -/-) сопровождается развитием Th2 ответа, ассоциированного с кальцификацией бляшек [18]. Презентация антигенов окисленных ЛПНП и HSP в сформированной атеросклеротической бляшке происходит при связывании их SR макрофагов и дендритных клеток и осуществляется через MHC-белки II класса при взаимодействии с антиген-специфическими CD4(+) Т-клетками [5]. Далее происходит активация адаптивного иммунного ответа, включая клональную пролиферацию Т-клеток, продукцию цитокинов и иммуноглобулинов. Th1-клетки секретируют интерферон- γ и TNF- α , которые в свою очередь активируют макрофаги и индуцируют воспаление. Th2-клетки продуцируют IL-4, IL-5 и IL-10, которые принимают участие в продукции антител, развитии аллергических реакций и оказывают противовоспалительное действие. Данные, полученные при анализе экспрессии цитокинов в атеросклеротической бляшке, свидетельствуют о доминировании Th1-клеток [13, 19], которые обычно ассоциируются с развитием органоспецифических аутоиммунных заболеваний. На ранних стадиях развития атеросклероза у apoE -/- мышья IgG антитела к окисленным ЛПНП представлены главным образом 2a подтипом IgG, характерным для Th1 иммунного ответа, в то время как на поздних происходит экспрессия Th2-специфических IgG [20]. На экспериментальной модели развития атеросклероза у apoE -/- мышья представлены результаты, проясняющие роль различных популяций иммунных клеток в атерогенезе (табл. 1). Установлено, что отсутствие функциональных Т- и В-клеток на 70 % редуцирует атеросклероз, а восстановление функциональных CD4(+) Т-клеток способствует его развитию [21]. В последние годы стало известно, что CD4(+) Т-клетки не ограничиваются делением на популяции Th1 и Th2. Обнаружена регуляторная субпопуляция Т (Tregs) клеток, которые экспрессируют CD25 и выполняют функцию ингибиторов активации

Роль иммунокомпетентных клеток в развитии атеросклероза

Антигены атеросклеротической бляшки	Клетки иммунной системы, участвующие в атерогенезе	Влияние активации клеток на развитие атеросклероза
Оксисленные ЛПНП, МДА-модифицированный апоВ-100, окисленные липиды, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , мегаловирусы, герпес-вирусы, бактериальный HSP	<ol style="list-style-type: none"> 1. Врожденный иммунный ответ. Активация эндотелиальной адгезии и инфильтрации субэндотелия моноцитами Т-клетками. Дифференцировка макрофагов, экспрессирующих SR и TLR, провоспалительные цитокины TNF-α, IL-1β, IL-12, IL-15, ИНФ-γ, дальнейшее рекрутирование Т-клеток. 2. Адаптивный ответ на антигены: Th1 (ИТФ-γ, TNF-α) Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) Регуляторные Т-клетки и Th3 (IL-10, TGF-β) NK1.1 CD4(+)-клетки В-клетки 	<p>Атерогенное</p> <p>Атерогенное Противоатерогенное » Атерогенное Противоатерогенное</p>

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; ИТФ- γ – интерферон- γ .

других Т-клеток. Активация Treg1-клеток сопровождается продукцией высокого уровня IL-10, который подавляет антигениндуцируемую активацию CD4(+) Т-клеток и проявляет строго антиатерогенный эффект [22]. Treg- и Th3-клетки секретируют также трансформирующий фактор- β (TGF- β), обладающий способностью супрессировать как тип Th1 иммунного ответа, так и провоспалительные функции макрофагов и сосудистых клеток. Отсутствие рецепторов к TGF- β у Т-клеток, вызванное генетическими нарушениями в промоторе CD4 его гена, приводит к быстрой индукции атеросклеротических повреждений в сосудах [23]. В развитие атеросклероза вовлечены также субтип-клетки NK1.1+CD4(+), которые распознают липидные антигены, презентруемые классом I-подобных молекул CD1 на поверхности макрофагов в атеросклеротических бляшках. Активация NKT клеток приводит к развитию раннего атеросклероза, что ассоциируется с активацией Th1 и Th2 иммунного ответа [24]. Что касается роли В-клеток в атерогенезе, продемонстрировано, что удаление селезенки сопровождается более агрессивным развитием атеросклероза, в то время как восстановление пула В-клеток селезенки тормозит развитие заболевания [25]. Данные об участии иммунокомпетентных клеток в развитии атеросклероза суммированы в табл. 1. Анализ этих данных позволяет заключить, что некоторые звенья иммунного ответа в процессе развития атеросклероза выполняют защитную функцию, и использование вакцин с целью их стимуляции является перспективным подходом в лечении этого заболевания.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Иммунотерапия включает два традиционных подхода: использование иммунодепрессивных лекарственных соединений и иммунизацию. Лекарственные препараты, обладающие иммуносупрессивным действием, можно разделить на пять групп: 1) противовоспалительные кортикостероиды; 2) цитостатики, такие как азотиоприн и циклофосфамид; 3) ингибиторы активации Т-клеток циклоспорин А и рапамицин; 4) антиатерогенные гиполипидемические препараты, обладающие противовоспалительным действием, такие как статины, агонисты ядерных гормональных рецепторов PPAR- α и γ фибраты и производные тиозолидондиона; 5) ингибиторы ЭХС-переносящего белка (СЕТР). Показано, что кортикостероиды ингибируют развитие атеросклероза у кроликов с генетическим дефектом ЛПНП [26]. Цитостатики, а также циклоспорин А и рапамицин тормозят развитие артериосклероза только в моделях сосудистой трансплантации [27, 28]. Побочные эффекты этих препаратов — цитотоксичность в отношении сосудистых клеток, развитие дислипотеинемии, гипертензии и диабета, значительно ограничивают перспективу их использования в лечении атеросклероза. Ингибиторы синтеза мевалоной кислоты — статины, широко используются в лечении атеросклероза, и, как известно, их терапевтический эффект реализуется не только в результате ингибирования синтеза холестерина, но и в результате развития дефицита геранила и фарнезила, участвующих в прениляции малых G-белков Ras, что может приводить к рандомиолизу. Так, прениля-

ция малых G-белков необходима для передачи внутриклеточных сигналов, вызванных воспалительными стимулами и факторами роста [29, 30]. Показано, что агонисты ядерных рецепторов PPAR- α и γ , используемые в клинической практике с целью коррекции гиперлипидемии и лечения диабета 2-го типа, обладают антиатерогенным действием, выступая как репрессоры транскрипционного фактора NF κ B [31]. Однако такие препараты, как розиглитазон (Авандия) и безофибрат, также имеют серьезные побочные эффекты. Ингибиторы СЕТР снижают риск атеросклероза у пациентов с дислипотеинемией и ингибируют его развитие на моделях животных. Однако некоторые из них также имеют побочные эффекты. Например, торцетрапид индуцирует продукцию кортизола и альдостерона, что ограничивает его применение [9]. Хотя препараты 4-й группы имеют некоторые побочные эффекты, например синдром отмены в случае использования статинов, в перспективе их антиатерогенный эффект может быть значительно усилен при использовании в комплексе с антиатерогенными вакцинами. Несмотря на определенный прогресс в медикаментозной терапии атеросклероза, это заболевание трудно поддается лечению, и статистические данные об увеличении его распространенности и смертности диктуют необходимость поиска новых подходов в лечении этого «мультифакториального» заболевания. Одним из таких перспективных подходов является создание противоатерогенных вакцин.

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ АУТОАНТИГЕНОВ

В настоящее время стратегия использования активной иммунизации с целью лечения и профилактики атеросклероза развивается в трех направлениях в зависимости от выбора антигенов: 1) вакцины, содержащие эпитопы белков, участвующих в липопротеидном обмене; 2) вакцины, состоящие из окисленных ЛПНП и их компонентов – фрагментов малонового диальдегид-апопротеина В (МДА-апоВ) и окисленных фосфолипидов, и 3) вакцины, стимулирующие выработку антител к цитокинам и факторам, индуцирующим развитие атеросклероза. Развитие первого направления стало возможным благодаря работе С.W. Rittershaus et al. [32], в которой впервые предложено использовать в качестве вакцины химерные молекулы, состоящие из пептида активного центра белка, переносящего СЕТР (31 аминокислотный остаток: 461–476), соединенного с 33 аминокислотными остатками (830–843) столбнячного токсина, имеющего эпитопы на Т-клетках, с целью усиления иммуногенности. Известно, что СЕТР осуществляет

перенос эфиров холестерина из липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на ЛПНП и тем самым участвует в формировании «виновников атеросклероза» ЛПНП, и что редкие мутации гена этого белка ассоциируются с высокой продолжительностью жизни и низким риском развития сердечно-сосудистой патологии [33]. Иммунизация СЕТР-вакциной с адьювантом Фрейнда холестерин-кормленных белых новозеландских кроликов приводила к 40 % снижению площади атеросклеротических поражений, 42 % повышению уровня ЛПВП и 25 % снижению уровня ЛПНП, без каких-либо гистологических изменений в почечной ткани животных. Позднее данные авторов [32] были подтверждены в работах китайских исследователей, которые использовали в качестве вакцины рекомбинантный белок, состоящий из фрагмента СЕТР и HSP-65 [34, 35]. В 2006 г. появилась публикация о высокой эффективности использования вакцины ДНК, в дизайн которой были включены олигонуклеотиды, кодирующие 26 аминокислот СЕТР, белок коры вируса гепатита В и фрагмент ДНК, имеющий цитозингуанидинуклеотидный мотив для усиления иммуногенности вакцины [36]. Внутримышечное введение вакцины ДНК кроликам на 80 % ингибировало формирование атеросклероза в аорте, почти в 2 раза снижало утолщение стенки коронарных сосудов, что сопровождалось значительным ростом в крови уровня ЛПВП и снижением – ЛПНП. Включение в конструкцию вакцины хитозана позволило использовать СЕТР-вакцину интраназально [12]. В последние годы стало популярным использование конструкций, позволяющих создавать вакцины орального применения. Включение протеазы – резистентного кишечного фактора трефоила (ТФФ3), позволило получить антиатерогенный эффект оральной СЕТР-вакцины на кроликах [37]. В 2003 г. СЕТР-вакцина была успешно апробирована на добровольцах [38], и, вероятно, в ближайшие годы будут продолжены ее клинические испытания. Обобщая данные о СЕТР-вакцине, необходимо подчеркнуть, что ее противоатерогенное действие направлено в основном на нормализацию обмена ЛПНП.

История второго направления создания антиатерогенных вакцин началась в 1995 г., когда появилась статья W. Polinski et al. [39], в которой изучался эффект иммунизации гомологичными окисленными ЛПНП на развитие атеросклероза у кроликов, получавших холестериную диету. Результат оказался неожиданным, иммунизация окисленными ЛПНП достоверно ингибировала развитие атеросклеротических повреждений в аорте и снижала уровень холестерина крови. Независимо от этих авторов, S. Ameli et al. [40]

в 1996 г. получили подобные результаты на гиперхолестеринемичных кроликах, имеющих генетический дефект рецептора к ЛПНП, приводящий к спонтанному развитию атеросклероза. В дальнейшем на мышинных моделях, дефицитных по рецептору к ЛПНП [41] и апоЕ [42], продемонстрировано, что вакцинация окисленными аутологичными ЛПНП на 40–70 % редуцирует развитие атероматозных бляшек. Аутоантитела к окисленным ЛПНП обнаружены в более ранних клинических исследованиях в крови здоровых и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 43]. Они представлены в основном фракцией IgM, высокий титр которых свидетельствует об индукции Т-клеток независимо от В-клеточного ответа. Рядом авторов установлено наличие положительной корреляции между высоким титром антител к окисленным ЛПНП и риск-факторами кардиологических заболеваний, выраженностью клинических проявлений и быстрым прогрессом заболеваний. У мышей холестериневая диета также вызывает увеличение титра IgM антител к окисленным ЛПНП [44], в то время как иммунизация окисленными ЛПНП индуцирует их сдвиг к IgG [20], что ассоциируется с ингибированием атеросклероза. Эти данные свидетельствуют о возможности использования нового терапевтического подхода, который базируется на избирательной активации иммунного ответа окисленными ЛПНП. В то же время необходимо отметить, что иммунизация окисленными ЛПНП не всегда приводит к однозначно положительным антиатерогенным эффектам. Показано, что при развитии уремии введение этой вакцины не приводит к значимому уменьшению площади, занимаемой атеросклеротическими повреждениями сосудов апоЕ-дефицитных мышей, и не влияет на уровень провоспалительных цитокинов в крови, индуцируемых уремией [45].

Окисленные ЛПНП – сложная частица, имеющая, по крайней мере, два субкласса антигенов: модифицированный МДА-апоВ-100 и окисленные фосфолипиды, содержащие группы фосфорилхолина, в свободном виде или ковалентно связанные с апоВ. Хотя иммунизация этими двумя типами антигенов защищает от атеросклероза, иммунный ответ на их введение имеет различные характеристики. Для изучения иммунного ответа на отдельные фрагменты апоВ-100 была создана библиотека, состоящая из 302 полипептидов по 20 аминокислот в каждой, и исследованы антитела к каждому фрагменту апоВ [46]. После скрининга обнаружено более 100 человеческих специфических антител к пептидам МДА-апоВ, а также ассоциация между высоким уровнем IgM против МДА-пептидов

и низкой концентрацией окисленных ЛПНП в плазме. В то же время показано, что высокий уровень антител ассоциировался с повышением частоты инфарктов [46]. Интересно, что иммунизация мышей только мышинными пептидами апоВ, имеющими гомологию человеческих, редуцировала на 70 % развитие атеросклероза, снижала количество рекрутированных макрофагов и повышала содержание коллагена в бляшках [47]. Иммунизация пептидами МДА-апоВ приводила к появлению в основном специфических IgG, при этом наблюдался сдвиг субфракций от IgG2a к IgG1, что свидетельствует об активации Th2 ответа. Однако это не отражалось на экспрессии Th1 цитокинов в атеросклеротических бляшках или в селезенке. О протективном действии IgG против пептидов МДА-апоВ свидетельствуют данные о редукции размера бляшек и содержании в них макрофагов при введении рекомбинантных человеческих IgG к пептидам МДА-апоВ [48].

Отмечено, что иммунизация трансгенных по апоВ и дефицитных по рецептору к ЛПНП мышей нативными пептидами апоВ, p45 и p210 так же, как МДА-апоВ, снижала на 66 и 59 % соответственно площадь поражения атеросклерозом [49]. Дальнейшие исследования выявили противовоспалительные свойства пептидов апоВ, которые повышали уровень Т-регуляторных лимфоцитов крови, и их действие ассоциировалось с индукцией иммунологической толерантности [50].

Второй подкласс антигенов окисленных ЛПНП, представленный в основном 1-пальмитоил-2-(5-оксвалероил)-глицеро-3-фосфорилхолином, также обнаружен в апоптотических тельцах и *Streptococcus pneumoniae*. Гены, кодирующие антигенсвязывающий сайт антител к этому липиду, идентичны T15 антифосфорилхолиновым антителам, продуцируемым субпопуляцией В1-клеток. T15 антитела также продуцируются против некоторых патогенных бактерий, включая *Streptococcus pneumoniae*. Вакцинация мышей с дефицитом рецептора ЛПНП *Streptococcus pneumoniae* приводила к повышению титра E15 антител и снижению развития атеросклероза [51]. Антиатерогенный эффект этой иммунизации связан с появлением высокого уровня IgM к окисленным ЛПНП, которые блокировали захват окисленных ЛПНП в культуре макрофагов. Любопытно, что иммунизация окисленными липидами не приводила к росту специфических IgG, хотя общепринято, что индукция IgG связана с адаптивным Т-клеточным ответом, в то время как синтез IgM В-клетками возникает при длительной индукции врожденного иммунного ответа. В дальнейшем было показано, что имму-

низация *Streptococcus pneumoniae* двух групп пациентов — курящих и некурящих, не приводила к значительным изменениям спектра липидов или уровня антител к окисленным ЛПНП и фосфорилхолину [52]. Остается не ясным, насколько эффективна вакцина *Streptococcus pneumoniae* в отношении развития атеросклероза у людей.

Третье направление активной иммунизации против атеросклероза направлено на снижение атерогенного действия некоторых цитокинов и гиперэкспрессии рецепторов на поверхности сосудистых клеток без существенного изменения липидного профиля крови. Попытка использовать рекомбинантный TNF- α для вакцинации апоЕ $^{-/-}$ мышей не привела к снижению атеросклеротических повреждений. Напротив, она способствовала более быстрому развитию заболевания, в то время как внутримышечная вакцинация IL-12, приводящая к снижению его концентрации, на 68 % редуцировала площадь сосудов, пораженных атеросклерозом, и вызывала у ЛПНПР $^{-/-}$ мышей 4,2-кратный рост содержания коллагена в бляшках [53]. TNF- α и IL-12 являются ключевыми цитокинами Th1 клеточного ответа в атерогенезе. Однако одной из иммунных функций TNF- α является снижение экспрессии SR в макрофагах. Вероятно, поэтому подавление активности этого цитокина способствовало активации SR, нерегулируемому захвату модифицированных ЛПНП и трансформации макрофагов в пенные клетки. Интересный подход был использован при вакцинации ДНК ЛПНПР $^{-/-}$ мышей против рецептора 2 васкулярного эндотелиального фактора роста (P2ВЭФР) [54, 55]. Плазмида, кодирующая мышинный P2ВЭФР, введенная перорально в живых ослабленных *Salmonella thyphimurum*, приводила к селективной индукции CD8(+) цитотоксических Т-клеток, специфичных для P2ВЭФР эндотелиальных клеток, что проявлялось в ингибировании ангиогенеза и редукции атеросклероза. Используя технологию вакцинации ДНК против ИЛ-15 в модели дефицитных по ЛПНП рецептору мышей, было показано, что вакцинация на 75 % редуцировала атеросклероз, но при этом гиперхолестеринемия приводила к росту ИЛ-15 в крови и селезенке [11], что указывает на недостаточность использования только иммунокоррекции при атеросклерозе. Хорошие результаты также продемонстрировала вакцина ДНК против CD99, которая снижала привлечение лимфоцитов с атерогенными свойствами в сосуды и ингибировала атеросклероз [56]. Увеличение стабильности атеросклеротических бляшек обнаружено при использовании плазмиды pсDNA3.1, кодирующей TIE2, в качестве вакцины ДНК против TIE2(+) клеток [57].

ВАКЦИНАЦИЯ, ВЫЗЫВАЮЩАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Энтеральная толерантность относится к феномену иммунологической толерантности, которая формируется к антигену, введенному через слизистые оболочки носа, рта и желудочно-кишечного тракта. Она реализуется через активацию и рекрутирование локальных дендритных клеток, присутствующих в слизистых оболочках, и активацию синтеза регуляторных цитокинов (таких как IL-10 и TGF- β) Т-регуляторными клетками. Вакцинация, вызывающая иммунологическую толерантность, была успешно апробирована ранее на экспериментальных моделях некоторых аутоиммунных заболеваний. Используя низкие дозы конъюгатов антигенов, таких как миелин, инсулин или коллаген II типа, с субъединицей В холерного токсина, который связывает эпителиальные гликолипиды, ранее был продемонстрирован лечебный эффект энтеральных вакцин при аутоиммунном энцефалите, диабете I типа и ревматоидном артрите [58, 59]. Атеросклероз также проявляет признаки аутоиммунного заболевания. Хорошо известно, что аутоантиген HSP, обнаруженный в атеросклеротических бляшках человека, при парентеральном введении стимулирует развитие атеросклероза. Однако его дробное введение на слизистые оболочки вызывает обратный эффект — развитие толерантности. D. Narats et al. [60] и R. Maron et al. [1] использовали микобактериальный HSP-65 для орального и интраназального введения в виде аэрозоли ЛПНПР $^{-/-}$ мышам и показали, что развитие толерантности к HSP-65 приводит к супрессии воспаления в атеросклеротических бляшках. При иммунизации пациентов с гипертензией HSP-70 также наблюдалось снижение маркеров атеросклероза [61]. Снижение воспалительного процесса было связано с ингибированием экспрессии провоспалительных цитокинов (ИНФ- γ , TNF- α) и ростом экспрессии противовоспалительных IL-10 и TGF- β . Эти данные свидетельствуют о том, что механизм толерантности включает угнетение Th1 иммунного ответа и активацию Т-регуляторных клеток, стимулирующих синтез иммунорегуляторных цитокинов. При введении толерантных вакцин наблюдалось значительное торможение развития атеросклероза в отсутствие изменений липопротеидного профиля гиперхолестеринемичных животных. Как было отмечено выше, вакцина, содержащая фрагменты нативного апоВ в виде пептидов [50], и оральный прием вакцины с окисленными ЛПНП [62] также вызывали иммунологическую толерантность с по-

вышением уровня Т-регуляторных лимфоцитов крови и с появлением признаков стабильного фенотипа атеросклеротических бляшек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно вакцины рассматриваются в большей степени как инструмент индукции иммунного ответа для предупреждения инфекционных заболеваний, чем для создания иммунологической толерантности при хронических забо-

лечениях. Использование вакцин, состоящих из белков, включенных в липопротеидный обмен, и антигенов, вызывающих изменения иммунного ответа при развитии атеросклероза, является новым терапевтическим подходом профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные экспериментальные результаты эффективности и механизмы действия антиатерогенных вакцин отражены в табл. 2. Как видно из таблицы, использование разнообразных антиге-

Таблица 2

Различные подходы использования вакцин против атеросклероза в эксперименте

Антиатерогенные вакцины	Класс антител и активация иммунных клеток	Механизм антиатерогенного действия
1. Вакцинация против СЕТР, участвующего в формировании ЛПНП	IgG к СЕТР	↑ ЛПВП ↓ ЛПНП ↓ утолщения сосудистой стенки ↓ на 40–80 % площади атероматозного поражения сосудов
2. Вакцинация против окисленных ЛПНП и нативного апоВ	IgG к окисленным ЛПНП	↑ Т-регуляторных лимфоцитов ↓ на площади атероматозного поражения сосудов ↑ коллагена и гладкомышечных клеток в бляшке
Вакцинация пептидами МДА-апоВ-100	IgG1 к МДА-апоВ-100	↓ макрофагов и пенистых клеток в бляшке ↓ на 40–70 % площади атероматозного поражения сосудов
Вакцинация против окисленных липидов (пальмитоил (оксвалероил)глицерофосфорилхолина, содержащегося в <i>Streptococcus pneumoniae</i>	IgM к фосфорилилхолину	↓ макрофагов в бляшке ↓ на 70 % площади атероматозного поражения сосудов Блокада накопления окисленных ЛПНП в макрофагах ↓ на 60 % площади атероматозного поражения сосудов
3. Вакцинация против цитокинов и факторов, стимулирующих развитие атеросклероза:		
вакцина к IL-12	IgG к IL-12	↓ на 68 % площади атероматозного поражения сосудов ↑ коллагена и гладкомышечных клеток в бляшке
вакцина к TNF- α	IgG к TNF- α	Слабая индукция атеросклероза
вакцина к IL-15	Редукция IL-15-экспрессирующих клеток и макрофагов в крови и селезенке, снижение отношения D4/CD8	↓ на 75 % площади атероматозного поражения сосудов
вакцина к CD99	Селективное удаление CD99-клеток	↓ на 69 % площади атероматозного поражения в сонных артериях и на 38 % в клапанах аорты
вакцина к TIE2	↓ циркулирующих в крови TIE2(+) моноцитов	↓ на 42 % площади атероматозного поражения в разветвлениях аорты и в 1,6 раза в сонных артериях ↑ содержания коллагена
4. Энтеральная или интраназальная вакцина против HSP-65, создание толерантности к антигену	↓ IgG к HSP60/65	↓ экспрессии провоспалительных цитокинов (ИТФ- γ , TNF- α , IL-1 β), ↑ экспрессии регуляторных цитокинов (IL-10, TGF- β), ↓ Th1 иммунного ответа, ↓ на 46 % площади атероматозного поражения сосудов

Примечание. ↑ – повышение; ↓ – снижение.

нов для иммунизации может в среднем снижать развитие атеросклероза на 50–60 %, но не полностью ингибирует его развитие. Это связано со сложным патогенезом заболевания, в развитии которого участвуют более 200 белковых факторов, и поэтому лечение «мультифакториального» атеросклероза требует использования комплексного подхода. В этом плане перспективным является создание комбинированных вакцин, действующих на разные ключевые звенья патогенеза атеросклероза. Однако остается не ясным, могут ли вакцины сразу к нескольким антигенам оказывать аддитивный эффект на развитие атеросклероза. Не изученным также остается вопрос сочетания вакцинотерапии с лекарственной терапией, например, с применением статинов. До конца остаются не ясными механизмы действия активной вакцинации окисленными ЛПНП и «толерантных» вакцин. Не менее важным является выбор адьюванта. Например, показано, что соли алюминия, добавляемые к окисленным ЛПНП, сами по себе индуцируют повышение Т-регуляторных лимфоцитов [63], а добавление к адьюванту фосфатидил холина неустановленным путем снижает потенциал развития атеросклероза [58]. Необходимо подчеркнуть, что данные атеропротективного действия вакцин получены в основном в экспериментах на животных, и для клинических испытаний вакцин необходимо решить целый ряд вопросов. Известно, например, что вакцинация против гриппа индуцирует иммунный ответ и является фактором сердечно-сосудистых заболеваний [64]. С другой стороны, иммунная толерантность может способствовать ослаблению гуморального иммунного ответа, направленного на защиту от инфекционных патогенов. Важным подходом в предсказании дизайна комплексной вакцины и мониторинга ее эффективности является использование биоинформатики — нового подхода, позволяющего создать базы данных целого набора аутоантигенных эпитопов В- и Т-клеток и разработать методы контроля их изменения при атеросклерозе человека [65]. Вместе с тем результаты начатых в США первых клинических испытаний внушают оптимизм и позволяют полагать, что вакцинотерапия атеросклероза уже в ближайшие годы может стать серьезным направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maron R., Sukhova G., Faria A.M. et al. Mucosal administration of heat shock protein-65 decreases atherosclerosis and inflammation in aortic arch of low-density lipoprotein receptor-deficient mice // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 1599–1601.
2. Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease // *Autoimmun Rev*. 2002. Vol. 1. P. 233–237.
3. Walton K.A., Cole A.L., Yeh M. et al. Specific phospholipid oxidation products inhibit ligand activation of toll-like receptors 4 and 2 // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. 2003. Vol. 23. P. 1197–1203.
4. Murray C.J., Lopes A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020 global burden of disease study // *Lancet*. 1997. Vol. 346. P. 1498–1504.
5. Skalen K., Gustafsson M., Rydberg E.K. et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis // *Nature*. 2002. Vol. 417. P. 750–754.
6. Sloan-Lancaster J., Allen P.M. Altered peptide ligand-induced partial T cell activation: molecular mechanisms and role in T cell biology // *Annu Rev. Immunol*. 1996. Vol. 14. P. 1–27.
7. Wick G., Xu Q. Atherosclerosis — an autoimmune disease // *Exp. Gerontol*. 1999. Vol. 34. P. 559–566.
8. Williams K.J., Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced // *Curr. Opin. Lipidol*. 1998. Vol. 9. P. 471–474.
9. Hu X., Dietz J.D., Xia C. et al. Torcetrapib induces aldosterone and cortisol production by an intracellular calcium-mediated mechanism independently of cholesterol ester transfer protein inhibition // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150. P. 2211–2219.
10. Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K., Yan Z.Q. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1158–1161.
11. van Es T., van Puijvelde G.H., Michon I.N. et al. IL-15 aggravates atherosclerotic lesion development in LDL receptor deficient mice // *Vaccine*. 2011. Vol. 29. P. 976–983.
12. Xu X.H., Shah P.K., Faure E. et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL // *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 3103–3108.
13. Taylor-Robinson D., Thomas B.J. *Chlamidia pneumoniae* in arteries: the fact, there interpretation, and future studies // *J. Clin. Pathol*. 1998. Vol. 51. P. 793–797.
14. Perschinka H., Mayr M., Millonig G. et al. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. 2003. Vol. 23. P. 1060–1065.
15. Afek A., George J., Gilburg B. et al. Immunization of LDL receptor deficient mice with heat shock protein 65 promotes early atherosclerosis // *J. Autoimmun*. 2000. Vol. 14. P. 115–121.
16. Xu Q., Dietrich H., Steiner H.J. et al. Induction of atherosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein 65 // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. 1992. Vol. 12. P. 789–799.
17. Lamb D.J., Ferns G.A. The magnitude of the immune to heat shock protein-65 following BCG immunization is associated with the extent of experimental atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 165. P. 231–240.

18. **Shibata Y., Ohata H., Yamashita M. et al.** Immunologic response enhances atherosclerosis-type 1 helper T cell (Th1) to-type 2 helper T cell (Th2) shift and complicated atherosclerosis in BCG-treated apolipoprotein E-knockout mice // *Trans. Res.* 2007. Vol. 149. P. 62–69.
19. **Frostegard J., Ulfgren A.K., Niberg P. et al.** Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines // *Atherosclerosis.* Vol. 145. P. 33–43.
20. **Zhou X., Caligiuri G., Hamsten A. et al.** LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 108–114.
21. **Zhou X., Nicoletti A., Elhage R., Hansson G.K.** Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein knockout mice // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 2919–2922.
22. **Mallat Z., Gojova A., Brun V. et al.** Induction of regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 455–458.
23. **Robertson A.K., Rudling M., Zhou X. et al.** Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 1342–1350.
24. **Tupin E., Nicoletti A., Ethage R. et al.** Cd1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 199. P. 417–422.
25. **Caligiuri G., Nicoletti A., Poirier B., Hansson G.K.** Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 745–753.
26. **Makheja A.N., Bloom S., Muesing R. et al.** Anti-inflammatory drugs in experimental atherosclerosis. 7. Spontaneous atherosclerosis in WHHL rabbits and inhibition by cortisone acetate // *Atherosclerosis.* 1989. Vol. 76. P. 115–161.
27. **Andersen H.O., Holm P., Stenger S. et al.** Dose-dependent suppression of transplantant atherosclerosis in aorta-allografted, cholesterol-clamped rabbits. Suppression not eliminated by the cholesterol-raising effect of cyclosporine // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17. P. 2515–2523.
28. **Gordon S.** Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response // *Cell.* 2002. Vol. 111. P. 927–930.
29. **Душкин М.И., Хощенко О.М., Кудимова Е.Н., Шварц Я.Ш.** Влияние оксистеролов и аторвастатина на ЛПС-индуцированную секрецию фактора некроза опухоли и интерлейкина-10 макрофагами мыши // *Бюл. экперим. биол. мед.* 2006. Т. 141, № 2. С. 194–197.
30. **Перминова О.М., Вольский Н.Н., Душкин М.И.** Влияние цитокинов на метаболизм холестерина в макрофагах // *Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты* / под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. Новосибирск, 2004. С. 109–121.
31. **Душкин М.И., Кудимова Е.Н., Шварц Я.Ш.** Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа // *Цитокины и воспаление.* 2007. № 2. С. 12–18.
32. **Ritterhaus C.W., Miller D.P., Thomas L.J. et al.** Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 2106–2112.
33. **Ansell B., Hobbs F.D.** The potential for CETP inhibition to reduce cardiovascular disease risk // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. P. 2467–2478.
34. **Gaofu Q., Dan M., Jie W. et al.** Long-lasting specific antibodies against CETP induced by subcutaneous and mucosal administration of a 26-amino acid CETP epitope carried by shok protein 65 kDa in absence of adjuvants // *Vaccine.* 2004. Vol. 22. P. 3187–3194.
35. **Gaofu Q., Jun L., Xin Y. et al.** Vaccinating rabbits with a cholesteryl ester protein (CETP) b-cell epitope carried by HSP-65 for inducing anti-CETP antibodies and reducing aortic lesions in vivo // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005. Vol. 45. P. 591–598.
36. **Mao D., Kai G., Gaofu Q. et al.** Intramuscular immunization with DNA vaccine encoding a 26-amino acid CETP epitope displayed by HBC protein and containing CpG DNA inhibits atherosclerosis in a rabbit model of atherosclerosis // *Vaccine.* 2006. Vol. 24. P. 4942–4950.
37. **Qi G., Li J., Wang S. et al.** A chimeric peptide of intestinal trefoil factor containing cholesteryl ester transfer protein B cell epitope significantly inhibits atherosclerosis in rabbits after oral administration // *Peptides.* 2010 (in press).
38. **Chyu K.Y., Nilsson J., Shah P.K.** Active and passive immunization for atherosclerosis // *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2007. Vol. 9. P. 176–182.
39. **Palinski W., Miller E., Witztum J.L.** Immunization of LDL receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. P. 821–825.
40. **Ameli S., Hultgardh-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. Vol. 16. P. 1074–1079.
41. **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 mechanism other than induction of high titers of antibodies to oxidative epitopes // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18. P. 1972–1982.
42. **Gorge J., Afeck A., Gilburd B. et al.** Hyperimmunization of apo-E-deficient mice with homologous MDA LDL suppresses early atherogenesis // *Atherosclerosis.* 1998. Vol. 138. P. 147–152.
43. **Palinski W., Rosenfeld M.E., Yla-Herttuala S. et al.** Low density lipoprotein undergoes modification in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. Vol. 86. P. 1372–1376.
44. **Salonen J.T., Yla-Herttuala S., Yamamoto R. et al.** Auto-antibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis // *Lancet.* 1992. Vol. 339. P. 883–887.
45. **Pedersen T.X., Binder C.J., Fredrikson G.N. et al.** The pro-inflammatory effect of uraemia overrules the anti-atherogenic potential of immunization with oxidized LDL in apoE^{-/-} mice // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 8. P. 2486–2491.
46. **Fredrikson G.N., Hedblad B., Berglund G. et al.** Identification of immune responses against aldehyde-

- modified peptide sequences in apoB associated with cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 872–878.
47. **Fredrikson G.N., Soderberg I., Lindholm M. et al.** Inhibition of atherosclerosis in apoE-null mice by immunization with apoB-100 peptide sequences // *Ibid.* P. 879–884.
 48. **Schipu A., Bengtsson J., Soderberg I. et al.** Recombinant human antibodies against aldehyde-modified apoB-100 peptide sequences inhibit atherosclerosis // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 2047–2052.
 49. **Fredrikson G.N., Björkbacka H., Söderberg I. et al.** Treatment with apo B peptide vaccines inhibits atherosclerosis in human apo B-100 transgenic mice without inducing an increase in peptide-specific antibodies // *J. Intern. Med.* 2008. Vol. 264. P. 563–570.
 50. **Wigren M., Kolbus D., Dunér P. et al.** Evidence for a role of regulatory T cells in mediating the atheroprotective effect of apolipoprotein B peptide vaccine // *J. Intern. Med.* 2010. Vol. 266. P. 1365–1373.
 51. **Binder C.J., Horkko S., Dewan A. et al.** Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. P. 736–743.
 52. **Nguyen J.T., Myers N., Palaia J. et al.** Humoral responses to oxidized low-density lipoprotein and related bacterial antigens after pneumococcal vaccine // *Transl. Res.* 2007. Vol. 150. P. 172–179.
 53. **Hauer A.D., Uyttenhove C., de Vos P. et al.** Blokade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 1054–1062.
 54. **Hauer A.D., van Puijvelde G.H., Peterse N.** Vaccination against VEGFR 2 attenuates initiation and progression of atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 2050–2057.
 55. **Petrovan R.J., Kaplan C.D., Reisfeld R.A., Curtiss L.K.** DNA vaccination against VEGF receptor 2 reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 993–995.
 56. **van Wanrooij E.J., de Vos P., Bixel M.G. et al.** Vaccination against CD99 inhibits atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice // *Cardiovasc. Res.* 2008. Vol. 78. P. 590–596.
 57. **Hauer A.D., Habets K.L., van Wanrooij E.J. et al.** Vaccination against TIE2 reduces atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 204. P. 365–371.
 58. **Chen Y., Inobe J., Kuchroo V.K. et al.** Oral tolerance in myelin basic protein T-cell receptor transgenic mice: suppression of autoimmune encephalomyelitis and dose-dependent induction of regulatory cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 388–391.
 59. **Faunce D.E., Terajewicz A., Stein-Streilein J.** Cutting edge: in vitro-generated tolerogenic APC induce CD8+ T regulatory cells that can suppress ongoing experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 1991–1995.
 60. **Harats D., Yacov N., Gilburg B. et al.** Oral tolerance with heat shock protein 65 attenuates Mycobacterium tuberculosis-induced and high-fat-diet-driven atherosclerosis lesions // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40. P. 1333–1338.
 61. **Pockley A.G., Georgiades A., Thulin T. et al.** Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. P. 235–238.
 62. **van Puijvelde G.H.M., Hauer A.D., de Vos P.** Induction of oral tolerance to oxidized low-density lipoprotein ameliorates atherosclerosis // *Circulation.* 2006. Vol. 114. P. 1968–1976.
 63. **Wigren M., Bengtsson D., Duner P.** Atheroprotective effects of alum are associated with capture of oxidized LDL antigens and activation of regulatory T cells // *Circulation Research.* 2009. Vol. 104. P. e62–e70.
 64. **Lamb D.J., Ferns G.A.** The magnitude of the immune response to heat shock protein-65 following BCG immunization is associated with the extent of experimental atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 165. P. 231–240.
 65. **Jan M., Meng S., Chen N.C., Mai J., Wang H., Yang X.F.** Inflammatory and autoimmune reactions in atherosclerosis and vaccine design informatics // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. 459798. 16 p. Review

ATHEROSCLEROSIS VACCINE: THE PRESENT AND THE FUTURE

M.I. Dushkin

The data of the last 15 years concerning the immunomodulatory approaches using for treatment of atherosclerosis. The data about protein-targets of anti-atherogenic vaccines are reviewed in briefly. Oral or nasal administration of heat shock protein (HSP) and other infection agents result in inhibiting of atherosclerosis development and associated with increased anti-inflammatory cytokines and decreased levels of HSP antibodies. Immunization of animals using oxidized lipoprotein low density or modified apolipoprotein B peptide was found to result in significant reduction of plaque development. Vaccine against a peptide of cholesteryl ester transfer protein is protected the dislipoproteinemia development and reduced atherosclerosis in rabbits. The data about anti-atherosclerotic effects of vaccines to cytokines and angiogenesis factors and antibodies against CD40 is reviewed in brief. We conclude that combined vaccine creation is new perspective approach of cardiovascular disease treatment.

Keywords: atherosclerosis, vaccine, immunity, inflammation, lipoprotein metabolism.

Статья поступила 25 декабря 2010 г.