

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ МОНОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Герасимова Е.В., Кириллова И.Г., Шалыгина М.В., Попкова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме. Развитие субклинического атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом (РА) ассоциируется с хроническим воспалением, одним из ключевых механизмов которого может являться аномальная активация макрофагов.

Цель исследования — оценка особенностей провоспалительной активации циркулирующих моноцитов у пациентов с ранним РА в зависимости от присутствия субклинического атеросклероза сонных артерий.

В исследование включены 60 пациентов (42 женщины и 18 мужчин) с ранним РА без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклеротическое поражение сосудов диагностировалось при обнаружении атеросклеротических бляшек сонных артерий. Базальная и стимулированная добавлением липополисахаридов (ЛПС) секреция моноцитов была изучена в первичной культуре моноцитов, полученных путем иммуномагнитной сепарации из крови. Количественная оценка цитокинов TNF α и IL-1 β производилась в культуральной жидкости методом ИФА. Провоспалительную активацию моноцитов рассматривали как отношение ЛПС-стимулированной и базальной секреций.

Атеросклеротические бляшки сонных артерий были обнаружены у трети больных РА, они выявлялись чаще у мужчин (50%), чем у женщин (26%, $p < 0,05$). Толщина комплекса интима медиа сонных артерий коррелировала с уровнем общего холестерина ($R = 0,20$; $p = 0,001$) и СОЭ ($R = 0,31$; $p = 0,03$). У больных РА с субклиническим атеросклерозом сонных артерий культивируемые моноциты крови продемонстрировали более высокую базальную секрецию TNF α (294,6 (185,3-778,2) против 146,1 (27,9-79,9) пг/мл, $p < 0,01$) и низкую активацию по TNF α ($9,5 \pm 2,1$ против $19,8 \pm 3,9$, $p < 0,001$) и IL-1 β ($6,1 \pm 2,3$ против $9,5 \pm 1,8$, $p = 0,03$) по сравнению с больными без поражения сонных артерий. У больных РА с АСБ выявлена связь ЛПС-стимулированной секреции IL-1 β с уровнем общего холестерина крови ($R = 0,36$, $p = 0,01$).

Получены данные о более мощном воспалительном потенциале моноцитов периферической крови у больных ранним РА в случае обнаружения субклинического атеросклероза сонных артерий.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, субклинический атеросклероз, активация моноцитов, провоспалительные цитокины, TNF α , IL-1 β

Адрес для переписки:

Герасимова Елена Владимировна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
ревматологии имени В.А. Насоновой»
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а.
Тел.: 8 (905) 538-03-99.
E-mail: gerasimovaev@list.ru

Address for correspondence:

Elena V. Gerasimova
V. Nasonova Research Institute of Rheumatology
34a Kashirskoe Highway
Moscow
115522 Russian Federation
Phone: +7 (905) 538-03-99.
E-mail: gerasimovaev@list.ru

Образец цитирования:

Е.В. Герасимова, И.Г. Кириллова, М.В. Шалыгина, Т.В. Попкова «Субклинический атеросклероз и провоспалительная активация моноцитов у пациентов с ранним ревматоидным артритом» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 4. С. 765-770. doi: 10.15789/1563-0625-PIA-16639

© Герасимова Е.В. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Gerasimova, I.G. Kirillova, M.V. Shalygina, T.V. Popkova "Pro-inflammatory activation of monocytes in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 4, pp. 765-770. doi: 10.15789/1563-0625-PIA-16639

© Gerasimova E.V. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-PIA-16639

PRO-INFLAMMATORY ACTIVATION OF MONOCYTES IN PATIENTS WITH IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Gerasimova E.V., Kirillova I.G., Shalygina M.V., Popkova T.V.

V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The development of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis (RA) is associated with chronic inflammation, one of the key mechanisms of which may be abnormal activation of macrophages.

Objective: To assess the characteristics of pro-inflammatory activation of circulating monocytes in patients with early RA depending on the presence of subclinical atherosclerosis of the carotid arteries.

The study included 60 patients (42 women and 18 men) with early RA without signs of cardiovascular disease. Atherosclerotic vascular disease was diagnosed by identifying carotid atherosclerotic plaques. Basal and stimulated monocyte lipopolysaccharide (LPS) secretion was studied in initial monocyte cultures obtained by immunomagnetic separation from blood. Quantification of the cytokines TNF α and IL-1 β was obtained in the culture fluid by ELISA. Proinflammatory activation of monocytes was calculated as the ratio of LPS-stimulated and basal secretion.

Atherosclerotic plaques of the carotid arteries were found in a third of RA patients; they were detected more often in men (50%) than in women (26%, $p < 0.05$). The carotid thickness of the intima media complex correlated with the level of total cholesterol ($R = 0.20$; $p = 0.001$) and ESR ($R = 0.31$; $p = 0.03$). In RA patients and subclinical carotid atherosclerosis, cultured blood monocytes demonstrated higher basal TNF α secretion ($294.6 (185.3-778.2)$ vs $146.1 (27.9-79.9)$ pg/mL, $p < 0.01$) and low activation of TNF α (9.5 ± 2.1 vs 19.8 ± 3.9 , $p < 0.001$) and IL-1 β (6.1 ± 2.3 vs 9.5 ± 1.8 , $p = 0.03$) compared with patients without lesions of the carotid arteries. In RA patients with carotid atherosclerotic plaques, a relationship was found between LPS-stimulated IL-1 β secretion and the level of total blood cholesterol ($R = 0.36$, $p = 0.01$).

Data were obtained on a more powerful inflammatory potential of peripheral blood monocytes in patients with early rheumatoid arthritis in the case of detection of the subclinical carotid atherosclerosis.

Keywords: rheumatoid arthritis, subclinical atherosclerosis, monocyte activation, proinflammatory cytokines, TNF α , IL-1 β

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант № 22-15-00199.

Введение

Атеросклеротическое поражение сосудов лежит в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), приводящих к преждевременной гибели пациентов с ревматоидным артритом (РА) [2, 8]. Не вызывает сомнений, что хроническое воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией врожденного и приобретенного иммунитета, лежит в основе развития РА и атеросклеротического процесса [21]. Важное значение в хронизации воспалительного процесса приобретают моноциты-макрофаги и цитокины, продуцируемые ими [5, 16].

Цель исследования — определить особенности провоспалительной активации циркулирующих моноцитов у пациентов с ранним РА в зависимости от присутствия субклинического атеросклероза сонных артерий.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациентов с достоверным диагнозом РА, согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. В исследование не включались лица моложе 18 или старше 65 лет; имеющие клинические признаки ССЗ, а также сахарный диабет, онкологические заболевания, печеночную и почечную недостаточности. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и ее пересмотренной версией 2013 г. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой 10 февраля 2022 г. Все участники предоставили письменные информированные согласия на участие в исследовании. Характеристика больных РА представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РА

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS OF RA PATIENTS

Показатель Variables	Больные РА RA patients (n = 60)
Возраст, лет Age, years	51 (42-64)
Пол, ж/м Gender, f/m, n (%)	42 (70) / 18 (30)
Длительность заболевания, мес. Duration of disease, months	10 (5-14)
Индекс активности DAS 28, баллы DAS Activity Index 28, points	5,4 (4,6-6,1)
IgM РФ + IgM RF +, n (%)	48 (80)
АЦЦП + ACCP +, n (%)	38 (63)
Прием НПВП NSAIDs intake n (%)	21 (35)

Примечание. DAS28 – Disease Activity Score 28, РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Note. DAS28, Disease Activity Score 28; RF, rheumatoid factor; ACCP, antibodies to cyclic citrulline-containing peptide; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Пациенты с РА не получали глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты.

CD14⁺ клетки из цельной крови выделяли методом магнитной сепарации на колонках (Miltenyi Biotec Inc., США) с использованием парамагнитных наночастиц (Miltenyi Biotec Inc., США). Полученные CD14⁺ моноциты культивировали в 0,5 мл бессывороточной среды X-VIVO (Lonza, Германия), содержащей L-глутамин, гентамицин и феноловый красный, при 37 °С. Оценивались базальная и стимулированная добавлением липополисахарида (ЛПС) секреция цитокинов. Клетки культивировали в течение 24 часов, после чего культуральную жидкость отбирали для последующего определения секреции провоспалительных цитокинов TNFα и IL-1β методом ИФА с использованием коммерческих наборов Human TNF-alpha/TNFSF1A DuoSet ELISA, Human IL-1 beta/IL-1F2 DuoSet ELISA, Human CCL2/MCP-1 DuoSet ELISA (R&D Systems Inc., США).

Результаты и обсуждение

Субклинический атеросклероз сонных артерий был выявлен у 19 (32%) больных РА. Прослежена гендерная ассоциация выявления каротидных АСБ: у мужчин они выявлялись чаще, чем у женщин (50% против 26%, $p < 0,05$). Обнаружена связь толщины комплекса интима медиа с уровнем общего холестерина (ХС) ($R = 0,20$; $p = 0,001$) и СОЭ ($R = 0,31$; $p = 0,03$).

Базальная секреция TNFα культивируемыми моноцитами оказалась в 2 раза выше и намечена тенденция к более высоким показателям базальной секреции IL-1β у больных РА с каротидным атеросклерозом по сравнению без такового (табл. 2). По показателям ЛПС-стимулированной секреции TNFα и IL-1β культивируемыми моноцитами больные РА с и без АСБ не различались.

У больных РА с субклиническим атеросклерозом по сравнению с больными без поражения сонных артерий активация моноцитов оказалась ниже по TNFα и IL-1β (табл. 3).

Выявлена корреляция между ЛПС-стимулированным уровнем IL-1β и общим ХС ($R = 0,36$, $p = 0,01$).

Настоящее исследование продемонстрировало различие показателей базальной секреции и активации моноцитов периферической крови по основным провоспалительным цитокинам TNFα и IL-1β у пациентов с ранним активным РА в зависимости от обнаружения субклинического атеросклероза сонных артерий. В целом, выявленное снижение активации моноцитов в отношении изученных цитокинов у больных РА с каротидными АСБ было обусловлено высокими уровнями базальной секреции цитокинов в этой группе при одинаковом уровне ЛПС-стимулированной секреции в обеих группах больных. Согласно ранее опубликованным данным, циркулирующие моноциты пациентов с РА характеризуются снижением активации по сравнению со здоровыми

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СЕКРЕЦИИ $TNF\alpha$ И $IL-1\beta$ КУЛЬТИВИРУЕМЫМИ МОНОЦИТАМИ У БОЛЬНЫХ РА С И БЕЗ АСБ

TABLE 2. INDICATORS OF $TNF\alpha$ AND $IL-1\beta$ SECRETION BY CULTURED MONOCYTES IN RA PATIENTS WITH AND WITHOUT ASP

Секреция цитокинов, пг/мл Cytokines secretion, pg/mL	Больные РА с АСБ RA patients with ASP (n = 19)	Больные РА без АСБ RA patients without ASP (n = 41)	p
$TNF\alpha$ базальная $TNF\alpha$ basal	294,6 (185,3-778,2)	146,1 (27,9-79,9)	0,01
$TNF\alpha$ ЛПС-стимулированная $TNF\alpha$ LPS-stimulated	3247,3 (2051,8-6021,4)	3335,8 (1945,9-6247,8)	0,65
$IL-1\beta$ базальная $IL-1\beta$ basal	212,6 (137,5-289,7)	189,5 (126,4-239,1)	0,06
$IL-1\beta$ ЛПС-стимулированная $IL-1\beta$ LPS-stimulated	1256,9 (688,4-1691,6)	1187,9 (782,8-1797,3)	0,39

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВАЦИИ МОНОЦИТОВ ПО $TNF\alpha$ И $IL-1\beta$ У БОЛЬНЫХ РА С И БЕЗ АСБ

TABLE 3. INDICATORS OF MONOCYTE ACTIVATION BY $TNF\alpha$ AND $IL-1\beta$ IN RA PATIENTS WITH AND WITHOUT ASP

Активация моноцитов Monocyte activation	Больные РА с АСБ RA patients with ASP (n = 19)	Больные РА без АСБ RA patients without ASP (n = 41)	p
$TNF\alpha$	9,5±2,1	19,8±3,9	< 0,001
$IL-1\beta$	6,1±2,3	9,5±1,8	0,03

лицами, поскольку демонстрируют сниженный ответ на ЛПС-стимуляцию [1, 11].

Известно, что макрофаги принимают активное участие в развитии как РА [3, 20], так и атеросклеротического поражения сосудов [13, 19, 23]. Макрофаги, активированные по М1-типу, секретируют воспалительные медиаторы, в том числе провоспалительные цитокины и цитотоксические молекулы, индуцируя развитие воспалительной реакции и поддерживая ее путем вовлечения новых иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов), поляризации Т-клеток и активации фибробластов [17]. Было показано, что моноциты при РА могут проникать в синовию и активироваться для высвобождения цитокинов, аутоантител и матричной металлопротеиназы, ведущих к разрушению кости и хряща [14]. У больных РА в синовиальной мембране суставной капсулы было обнаружено большее количество М1 макрофагов, а ингибирование специфическими антителами предотвращало их появление в паннысе и ослабляло воспаление [4, 6]. Синовиальные макрофаги могут стимулировать ангиогенез, инфильтрацию синовию лейкоцитами, увеличивать пролиферацию фибробластов и секрецию протеаз, приводящих к деструкции сустава [7, 10].

С другой стороны, дисбаланс с преобладанием в области атеросклеротического поражения макрофагов, активированных по М1-типу, приводит к прогрессированию атеросклероза и дестабилизации АСБ [12, 18].

Ранее у участников с бессимптомным атеросклерозом была продемонстрирована негативная корреляция секреции $TNF\alpha$ в нестимулированных и ЛПС-стимулированных моноцитах с уровнем холестерина ЛПВП ($R = -0,53$ и $R = -0,69$, $p < 0,01$ в обоих случаях) [15]. Наши данные позволяют предположить, что липидный профиль крови может быть важным фактором, определяющим степень воспалительной реакции моноцитов на патоген. Важно отметить, что липиды действуют как сигнальные молекулы воспаления; например, эйкозаноиды предшествуют продукции цитокинов и хемокинов, а фосфоинозитиды служат вторичными мессенджерами липидного происхождения [22]. Анализ липидома показал, что липидные профили у пациентов с высокоактивным РА с повышенным СОЭ/СРБ были аналогичны профилям липидов у пациентов с доклиническим РА, что позволяет предположить, что изменения в липидном обмене предшествуют лабораторным и клиническим проявлениям РА, а липидный профиль может быть чувствительным предиктором прогрессирования заболевания [9].

Выводы

Высокий провоспалительный потенциал культивируемых моноцитов, сопровождающийся увеличением уровня ХС крови, у больных РА в случае выявления субклинического атеросклероза сонных артерий может свидетельствовать об активной роли макрофагов в развитии преждевременного атеросклероза при РА.

Список литературы / References

1. Богатырева А.И., Герасимова Е.В., Кириченко Т.В., Маркина Ю.В., Попкова Т.В., Шалыгина М.В., Толстик Т.В., Маркин А.М., Орехов А.Н. Провоспалительная активация моноцитов у пациентов с иммуно-воспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология, 2023. Т. 61, № 6. С. 744-750. [Bogatyreva A.I., Gerasimova E.V., Kirichenko T.V., Markina Yu.V., Popkova T.V., Shalygina M.V., Tolstik T.V., Markin A.M., Orekhov A.N. Pro-inflammatory activation of monocytes in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2023, Vol. 61, no. 6, pp. 744-750. (In Russ.)]
2. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J.L., Kvien T.K., Dougados M., Radner H., Atzeni F., Primdahl J., Södergren A., Wallberg Jonsson S., van Rompay J., Zabalan C., Pedersen T.R., Jacobsson L., de Vlam K., Gonzalez-Gay M.A., Semb A.G., Kitaz G.D., Smulders Y.M., Szekanecz Z., Sattar N., Symmons D.P.M., Nurmohamed M.T. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, Vol. 76, no. 1, pp. 17-28.
3. Alivernini S., MacDonald L., Elmesmari A., Finlay S., Tulusso B., Gigante M.R., Petricca L., di Mario C., Bui L., Perniola S., Attar M., Gessi M., Fedele A.L., Chilaka S., Somma D., Sansom S.N., Filer A., McSharry C., Millar N.L., Kirschner K., Nerviani, Lewis M.J., Pitzalis C., Clark A.R., Ferraccioli G., Udalova I., Buckley C.D., Gremese E., McInnes I.B., Otto T.D., Kurowska-Stolarska M. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, no. 8, pp. 1295-1306.
4. Ambarus C.A., Noordenbos T., de Hair M.J.H., Tak P.P., Baeten D.L.P. Intimal lining layer macrophages but not synovial sublining macrophages display an IL-10 polarized-like phenotype in chronic synovitis. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, Vol. 14, no. 2, R74. doi:10.1186/ar3796.
5. Bashir S., Sharma Y., Elahi A., Khan F. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases. *Inflamm. Res.*, 2016, Vol. 65, no. 1, pp. 1-11.
6. Brühl H., Cihak J., Plachý J., Kunz-Schughart L., Niedermeier M., Denzel A., Gomez M.R., Talke Y., Luckow B., Stangassinger M., Mack M. Targeting of Gr-1⁺, CCR2⁺ monocytes in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007, Vol. 56, no. 9, pp. 2975-2985.
7. Deng C., Zhang Q., He P., Zhou B., He K., Sun X., Lei G., Gong T., Zhang Z. Targeted apoptosis of macrophages and osteoclasts in arthritic joints is effective against advanced inflammatory arthritis. *Nat. Commun.*, 2021, Vol. 12, no. 1, 2174. doi: 10.1038/s41467-021-22454-z.
8. Dijkshoorn B., Raadsen R., Nurmohamed M.T. Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis anno 2022. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 10, 2704. doi:10.3390/JCM11102704
9. Hee Koh J., Jun Yoon S., Kim M., Cho S., Lim J., Park Y., Kim H.-S., Won Kwon S., Kim W.-U. Lipidome profile predictive of disease evolution and activity in rheumatoid arthritis. *Exp. Mol. Med.*, 2022, Vol. 54, no. 2, pp. 143-155.
10. Komatsu N., Takayanagi H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis – immune cell–fibroblast–bone interactions. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2022, Vol. 18, no. 7, pp. 415-429.
11. Kuuliala K., Kuuliala A., Hämäläinen M., Koivuniemi R., Kautiainen H., Moilanen E., Repo H., Leirisalo-Repo M. Impaired akt phosphorylation in monocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Immunol.*, 2017, Vol. 85, no. 2, pp. 155-161.
12. Li H., Cao Z., Wang L., Liu C., Lin H., Tang Y., Yao P. Macrophage subsets and death are responsible for atherosclerotic plaque formation. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 843712. doi: 10.3389/fimmu.2022.843712.
13. Linton M.F., Moslehi J.J., Babaev V.R. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 11, 2703. doi: 10.3390/ijms20112703.
14. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2017, Vol. 389, no. 10086, pp. 2328-2337.
15. Nikiforov N.G., Wetzker R., Kubekina M.V., Petukhova A.V., Kirichenko T.V., Orekhov A.N. Trained circulating monocytes in atherosclerosis: Ex vivo model approach. *Front. Pharmacol.*, 2019, Vol. 10, 725. doi: 10.3389/fphar.2019.00725.
16. Ross E.A., Devitt A., Johnson J.R. Macrophages: The good, the bad, and the gluttony. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 708186. doi: 10.3389/fimmu.2021.708186.
17. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H., Taghadosi M., Esmaeili S.A., Mardani F., Seifi B., Mohammadi A., Afshari J.T., Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J. Cell Physiol.*, 2018, Vol. 233, no. 9, pp. 6425-6440.
18. Stöger J.L., Gijbels M.J.J., van der Velden S., Manca M., van der Loos C.M., Biessen E.A.L., Daemen M.J.A.P., Lutgens E., de Winther M.P.J. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2012, Vol. 225, no. 2, pp. 461-468.
19. Tabas I., Bornfeldt K.E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2016, Vol. 118, no. 4, pp. 653-667.
20. Tu J., Wang X., Gong X., Hong W., Han D., Fang Y., Guo Y., Wei W. Synovial macrophages in rheumatoid arthritis: the past, present, and future. *Mediators Inflamm.*, 2020, Vol. 2020, 1583647. doi:10.1155/2020/1583647.

21. Winchester R., Giles J.T., Nativ S., Downer K., Zhang H.-Z., Bag-Ozbek A., Zartoshti A., Bokhari S., Bathon J.M. Association of elevations of specific T cell and monocyte subpopulations in rheumatoid arthritis with subclinical coronary artery atherosclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2016, Vol. 68, no. 1, pp. 92-102.
22. Wymann M.P., Schneider R. Lipid signalling in disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2008, Vol. 9, no. 2, pp. 162-176.
23. Yang S., Yuan H.Q., Hao Y.M., Ren Z., Qu S.L., Liu L.S., Wei D.H., Tang Z.H., Zhang J.F., Jiang Z.S. Macrophage polarization in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta*, 2020, Vol. 501, pp. 142-146.

Авторы:

Герасимова Е.В. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Кириллова И.Г. — к.м.н., научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Шалыгина М.В. — младший научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Попкова Т.В. — д.м.н., начальник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Authors:

Gerasimova E.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Systemic Rheumatic Diseases, V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Kirillova I.G., PhD (Medicine), Research Associate, Department of Systemic Rheumatic Diseases, V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Shalygina M.V., Junior Research Associate, Department of Systemic Rheumatic Diseases, V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Popkova T.V., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Systemic Rheumatic Diseases, V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Поступила 25.03.2024
Отправлена на доработку 26.03.2024
Принята к печати 05.04.2024

Received 25.03.2024
Revision received 26.03.2024
Accepted 05.04.2024