

Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе

Герасимова Е.В., Попкова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Владимировна Герасимова; gerasimovaev@list.ru

Contact: Elena Gerasimova; gerasimovaev@list.ru

Поступила 25.06.18



Т.В. Попкова –
зав. лабораторией
системных ревматических
заболеваний НИИР
им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук



Е.В. Герасимова –
научный сотрудник
лаборатории системных
ревматических заболеваний
НИИР им. В.А. Насоновой,
канд. мед. наук

Одна из актуальных и развивающихся проблем современной медицинской науки – поражение сердечно-сосудистой системы, обусловленное атеросклеротическим поражением сосудов, у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ). Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с известным высоким кардиоваскулярным риском. Установлено, что основная причина высокой преждевременной смертности при РА связана с сердечно-сосудистыми осложнениями, обусловленными ускоренным прогрессированием атеросклероза. Распространенность субклинических и клинических проявлений атеросклероза при РА составляет 35–59%. Наиболее часто ССО развиваются у больных РА с низким или умеренным кардиоваскулярным риском, но с высокой клинико-иммунологической активностью болезни. Привлекает внимание сходство механизмов иммунопатогенеза классических РЗ и хронического low-grade воспаления при атеросклерозе. По современным представлениям, хроническое воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях аутоиммунных РЗ и атеросклеротического процесса. Среди многочисленных «иммунных» клеток и медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе как РА, так и атеросклероза, важное место занимают моноциты-макрофаги и цитокины, продуцируемые ими. Дисбаланс между М1- и М2-фенотипами макрофагов рассматривается в качестве одной из причин развития РА. Определена важная роль М1-макрофагов, продуцирующих два основных «провоспалительных» цитокина – интерлейкин 6 (ИЛ6) и ИЛ23, – в поддержании ревматоидного воспаления. Проводятся поиски возможных механизмов возникновения дисрегуляции М1/М2-макрофагов при воспалении. Изучение ключевого патогенетического фактора в развитии аутоиммунного и атеросклеротического воспаления – активированных моноцитов-макрофагов – не только углубит знания о патогенезе хронического воспаления, но и позволит расширить представления о патогенетическом и предиктивном значении «клеточных» маркеров и перевести на качественно новый уровень раннюю диагностику атеросклеротического поражения при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; атеросклероз; моноциты-макрофаги; дисрегуляция.

Для ссылки: Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):486–493.

MACROPHAGE FUNCTIONAL DISORDERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND ATHEROSCLEROSIS Gerasimova E.V., Popkova T.V.

One of the relevant and developing problems of modern medical science is cardiovascular system damage caused by atherosclerotic vascular lesions in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (RDs). Rheumatoid arthritis (RA) is a disease with a known high cardiovascular risk. The main cause of high premature mortality in RA has been established to be associated with cardiovascular events (CVEs) due to the accelerated progression of atherosclerosis. The prevalence of subclinical and clinical manifestations of atherosclerosis in RA is 35–59%. CVEs most commonly develop in RA patients with a low or moderate cardiovascular risk, but with the high clinical and immunological activity of the disease. Attention is attracted by the similarity of the immunopathogenetic mechanisms of classical RDs and chronic low-grade inflammation in atherosclerosis. According to current concepts, chronic inflammation, the development of which is associated with uncontrolled activation of both innate and acquired immunity, plays a fundamental role at all stages of autoimmune RDs and an atherosclerotic process. An important place is occupied by monocytes/macrophages and their produced cytokines among the numerous immune cells and mediators involved in the immunopathogenesis of both RA and atherosclerosis. The imbalance between M1 and M2 macrophages is considered as one of the causes of RA.

M1 macrophages producing two main proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-6 and IL-23, were determined to play an important role in the maintenance of rheumatoid inflammation. There are searches for the possible mechanisms of M1/M2-macrophage dysregulation in inflammation. To study the key pathogenetic factor in the development of autoimmune and atherosclerotic inflammation, such as activated monocytes/macrophages, will not only deepen our knowledge of the pathogenesis of chronic inflammation, but will also expand the understanding of the pathogenetic and predictive value of cell markers and transfer the early diagnosis of atherosclerotic lesions in RA to a qualitatively new level.

Keywords: rheumatoid arthritis; atherosclerosis; monocytes/macrophages; dysregulation.

For reference: Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):486–493 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни пациентов [1]. Основную роль в развитии неблагоприятных исходов РА играют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2, 3]. Несмотря на успехи в диагностике и терапии заболеваний и положительные тенденции к снижению кардиоваскулярного риска у больных РА и в популяции за последние десятилетия [4, 5], относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных РА остается по-прежнему высоким, а кардиоваскулярная летальность на 48–54% превышает таковую в общей популяции [6–8].

ССЗ могут предшествовать развитию РА [8], протекать бессимптомно и субклинически [9], с ростом ССО, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная сердечная смерть, после дебюта заболевания [4, 6, 10, 11]. При РА ССЗ нередко остаются недиагностированными до развития фатальных осложнений [10, 12, 13]. Выявленные в исследовании Н. Maradit-Kremers и соавт. [8] высокий риск неуставных ИМ и низкая вероятность симптомов стенокардии у больных РА позволяют предположить, что первым признаком ССЗ при РА может быть внезапная коронарная смерть. Кроме того, ССО при РА чаще приводят к летальному исходу [14]. В исследовании S. van Doornum и соавт. [15] обнаружено, что 30-дневная смертность была выше у пациентов с аутоиммунными РЗ по сравнению с больными без РЗ. Исследования фракционного резерва кровотока (ФРК) коронарных артерий, являющегося «золотым стандартом» оценки функциональной степени тяжести их стеноза, выявили более низкие показатели у больных РЗ по сравнению с пациентами без РЗ [16].

Результаты крупномасштабного скрининга генома у пациентов с РА свидетельствуют о генетической предрасположенности к развитию ССО при данном заболевании. Важными представляются генетические полиморфизмы (rs1746048 вариант CXCL12 гена 10-й хромосомы 10q11.21, гена параоксоназы 2, -2518 A/G гена моноцитарного хемотаксического белка 1-го типа — MCP-1), ассоциирующиеся с преждевременными ССО и смертностью, но не с клиническими проявлениями ССЗ при РА [17–19]. Недавно группа шведских исследователей выявила новый полиморфизм в гене интерлейкина 19 (IL19) [rs17581834 (T)], связанный с трехкратным риском возникновения ССО при РА [20].

По современным представлениям, хроническое воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях аутоиммунных РЗ и атеросклеротического процесса и может обуславливать особые механизмы развития кардио-

васкулярных осложнений и более высокий уровень летальности от ССО [21, 22]. Предполагаемые иммунопатологические процессы, лежащие в их основе, суммированы в обзорной статье Р. Meyer и соавт. [22]. К ним относятся:

- системное влияние «провоспалительных» цитокинов — ИЛ1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерферона γ (ИФН γ);
- усиление адгезии активированных нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию под влиянием хемокина нейтрофилов (CXCL8) или ИЛ8 и хемокина моноцитов (CCL2);
- дальнейшая активация тромбоцитов нейтрофилами/моноцитами крови посредством протеаза-активированных рецепторов (proteinase-activated receptors — PARs) 1 и 4, а также антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП);
- активация сосудистого эндотелия PAR-1 адгезивными нейтрофилами/макрофагами, усугубляющая системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию;
- хроническое low-grade воспаление, способствующее образованию проатерогенного окисленного липопротеида низкой плотности (оЛПНП);
- влияние нейтрофилов на активированные тромбоциты с внутрисосудистым формированием внеклеточной ловушки нейтрофилов (Neutrophil Extracellular Trap — NET), поддерживающей, в свою очередь, внутрисосудистый провоспалительный потенциал путем экспрессии тканевого фактора, эндотелий-активирующих протеаз и гистонов.

Изучение клеточных и молекулярных маркеров воспалительных и противовоспалительных процессов, объединяющих РА и атеросклероз, в частности, функциональные нарушения макрофагов, позволит уточнить патогенез этих заболеваний и определить клиническое значение их у пациентов с РА.

Макрофаги (от др.-греч. *μακροϕ* — большой и *φαγοϕ* — пожиратель) — клетки в организме животных и человека, способные к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц. Макрофаги присутствуют практически в каждом органе и ткани, где они выступают в качестве первой линии иммунной защиты от патогенов и играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза. В 70-х годах прошлого века была сформулирована гипотеза о системе мононуклеарных фагоцитов, в соответствии с которой макрофаги представляют собой конечную стадию дифференцировки моноцитов крови, которые, в свою очередь, происходят из мультипотентных стволовых клеток крови в костном мозге. Однако исследования, проведенные позже, показали, что макрофаги тканей представлены двумя популяциями, которые различаются по своему происхождению, механиз-

му поддержания численности и функций. Первая популяция — это тканевые, или резидентные, макрофаги. Они происходят из эритромиелоидных предшественников (не имеющих отношения к стволовым клеткам крови) желточного мешка и эмбриональной печени и заселяют ткани на различных этапах эмбриогенеза. Резидентные макрофаги приобретают тканеспецифичные характеристики и поддерживают свою численность за счет пролиферации *in situ* без какого-либо участия моноцитов. К долгоживущим тканевым макрофагам относят купферовские клетки печени, микроглию центральной нервной системы, альвеолярные макрофаги легких, перитонеальные макрофаги брюшной полости, клетки Лангерганса, макрофаги красной пульпы селезенки.

Вторая популяция представлена относительно короткоживущими макрофагами моноцитарного (костномозгового) происхождения. Относительное содержание таких клеток в ткани зависит от ее типа и возраста организма. Так, макрофаги костномозгового происхождения составляют менее 5% всех макрофагов головного мозга, печени и эпидермиса, небольшую долю макрофагов легких, сердца и большую часть макрофагов собственной пластинки слизистой оболочки кишечника. Количество макрофагов моноцитарного происхождения резко увеличивается при воспалении.

Миграцию макрофагов регулируют хемокины CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL13, CCL15, CCL19, CXCL10, CXCL12; факторы роста VEGF, PDGF, TGF- β ; гистамин; белки гранул полиморфно-ядерных лейкоцитов; компоненты системы комплемента; фосфолипиды и их производные. На начальных этапах воспалительной реакции полиморфно-ядерные лейкоциты организуют и модифицируют сеть хемокинов [с помощью секреции CCL3, CCL4 и CCL19 и выброса преформированных в гранулы азуросидина, белка LL37, катепсина G, дефензинов (HNP 1-3) и протеиназы 3], которые способны обеспечить адгезию моноцитов к клеткам эндотелия, тем самым проявляя свойства хемоаттрактантов. Есть предположение, что апоптозные нейтрофилы привлекают моноциты путем сигналов, опосредованных лизофосфатидилхолином [23].

Активация макрофагов осуществляется под воздействием эндо- и экзогенных стимулов и сопровождается существенным изменением профиля экспрессии генов и формированием клеточного фенотипа, специфичного для каждого типа стимулов. Исторически первыми были открыты два во многом противоположных типа активированных макрофагов, которые по аналогии с Th(helper)1/Th2-клетками назвали M1 и M2. В зависимости от пути активации макрофагов эти клетки делятся на два типа: классически активированные макрофаги I типа («провоспалительный» фенотип) и альтернативно активированные макрофаги II типа (иммуномодуляторный и тканевый ремодулирующий фенотип) [24, 25]. Основными функциями M1-макрофагов являются элиминация патогенных агентов и индукция воспалительной реакции путем секреции провоспалительных медиаторов; они экспрессируют рецепторы к ИЛ1, Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor — TLR) и костимулирующие молекулы, что обеспечивает индукцию воспалительного ответа [26]. Для макрофагов M1-фенотипа характерна активная выработка «провоспалительных» цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ13), цитотоксичных молекул (активных

форм кислорода и метаболитов азота); кроме того, они участвуют в реализации Т-хелперных иммунных реакций 1-го типа (Th1) [27, 28]. Исследования последних лет показали, что M1-макрофаги синтезируют не только ключевой цитокин клеточно-опосредованного иммунного ответа — ИЛ12, но и противовоспалительный цитокин — ИЛ10 [29]. Для данного фенотипа макрофагов характерно высокое соотношение ИЛ12/ИЛ10 [30]. Кроме того, описаны репаративные свойства M1-макрофагов, связанные с секрецией сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor — VEGF), стимулирующего ангиогенез и образование грануляционной ткани при повреждении [31].

Путь альтернативной активации макрофагов — M2 — осуществляется с помощью стимуляции их ИЛ, глюкокортикоидами, иммунными комплексами, агонистами TLR и др. У M2-макрофагов отмечена более выраженная, по сравнению с M1-макрофагами, способность к фагоцитозу, а также они экспрессируют большее количество связанных с ним рецепторов, таких как CD36 — рецептор скавенджер апоптозных клеток; CD206 — маннозный рецептор; CD301 — рецептор остатков галактозы и N-ацетилглюкозамина; CD163 — рецептор к гемоглобину-гаптоглобину-вому комплексу [29].

Макрофаги M2-фенотипа индуцируют Th2-цитокины — ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13, хемокин CCL18, а также стимулируют процессы пролиферации и ангиогенеза [27]. M2-макрофаги характеризуются низким соотношением ИЛ12/ИЛ10 [29].

Отличительные особенности классически активированных (M1) и альтернативно активированных (M2) популяций макрофагов представлены в таблице.

Среди альтернативно активированных макрофагов выделяют подтипы: M2a, M2b и M2c.

M2a-фенотип — это клетки, отвечающие за антипаразитарный ответ за счет индукции Th2, который сопровождается продукцией ИЛ4 и ИЛ13 [32]. M2a-макрофаги способны подавлять воспалительную реакцию, блокируя формирование M1-популяции либо с помощью цитокинов и рекрутированных ими Th2-лимфоцитов, либо за счет вырабатываемого хемокина CCL17, который совместно с ИЛ10 ингибирует дифференцировку макрофагов в M1 [29]. Клетки M2a-фенотипа считаются типичными репаративными макрофагами.

Активация в M2b-подтип возможна путем стимуляции рецептора к Fc γ совместно с агонистами TLR и лигандами к рецептору ИЛ1. По своей функции они схожи с M1-макрофагами: продуцируют провоспалительные медиаторы и монооксид азота (NO), усиливают продукцию антител, но также у них отмечается высокий уровень синтеза ИЛ10 [30].

Характеристикой M2c-подтипа являются их супрессивные свойства — способность тормозить активацию и пролиферацию CD4 $^{+}$ -лимфоцитов, вызванную антигенной стимуляцией, и последующая элиминация активированных Т-клеток [33]. M2c-макрофаги не обладают бактерицидной активностью, продуцируют незначительное количество цитокинов, факторов роста и хемокинов [34].

Долгое время M1 и M2 были единственными известными типами активированных макрофагов, что позволило сформулировать гипотезу об их поляризации. Однако дальнейшие исследования выявили несостоятельность такого деления. К 2014 г. накопились сведения, указываю-

щие на существование спектра активированных состояний макрофагов, которые не соответствуют ни типу M1, ни типу M2. Кроме того, существует возможность трансформации M1- в M2-фенотип при изменении спектра стимулирующих цитокинов, а трансформация M2-фенотипа в M1 предполагается при развитии ожирения [35]. При повреждении кожи, наряду с типичными для M1-макрофагов цитокинами ФНО α и ИЛ12, они способны синтезировать маркеры M2-макрофагов: ИЛ10, CD206, CD163, CD36 и рецепторов к ИЛ4 [36, 37].

Известна роль макрофагов фенотипов M1 и M2 при различных патологиях: в процессах опухолевого роста, развитии ожирения, инсулинорезистентности, аутоиммунных нарушений [38]. Наиболее известной и изученной остается роль макрофагов в прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Макрофаги, предположительно M1-фенотипа, способны вызывать рекрутирование и активацию дополнительных макрофагов и других иммунных клеток, тем самым поддерживая воспаление и прогрессирование атеросклеротической бляшки. С другой стороны, M2-макрофаги являются источником противовоспалительных медиаторов и могут ограничивать воспаление, т. е. тормозить прогрессирование атеросклероза [39]. К регрессии атеросклероза на ранних стадиях приводит усиленный апоптоз макрофагов, насыщенных холестерином, с последующим поглощением этих клеток соседними макрофагами [40]. Недавно был обнаружен активаторный белок (фактор транскрипции MafB), способствующий противовоспалительной поляризации M2-макрофагов и обратному оттоку холестерина в макрофагах [41]. Гиперэкспрессия STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription) *in vitro* также может активировать поляризацию макрофагов по M2-типу [42]. Есть данные, свидетельствующие о том, что STAT6-зависимая поляризация в состоянии M2 приводит к подавлению атеросклеротического воспаления и регрессии бляшек [43]. Было показано, что M1- и M2-макрофаги оказывают различное влияние на звенья атерогенеза: так, M2-макрофаги оказывают большее влияние на окисление жирных кислот, тогда как M1-макрофаги способствуют увеличению гликолиза [44]. Кроме того, M1-макрофаги преобладают в ранних бляшках, в то время как M2 доминируют в богатой коллагеном волокнистой части бляшки, и это указывает на то, что нестабильность атеросклеротической бляшки может быть вызвана дисбалансом между M1- и M2-макрофагами [45].

В настоящее время убедительно доказано, что макрофаги играют важную роль в патогенезе РА (см. рисунок). Они продуцируют цитокины, которые, в свою очередь, поддерживают воспаление путем вовлечения новых иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов), поляризации Т-клеток и активации фибробластов. Активированные фибробласты секретируют рецептор активатора ядерного фактора κ B-лиганд (RANKL) и макрофагальный колониестимулирующий фактор 1 (M-КСФ), индуцируют дифференцировку остеокластов, которая усиливается ФНО и другими

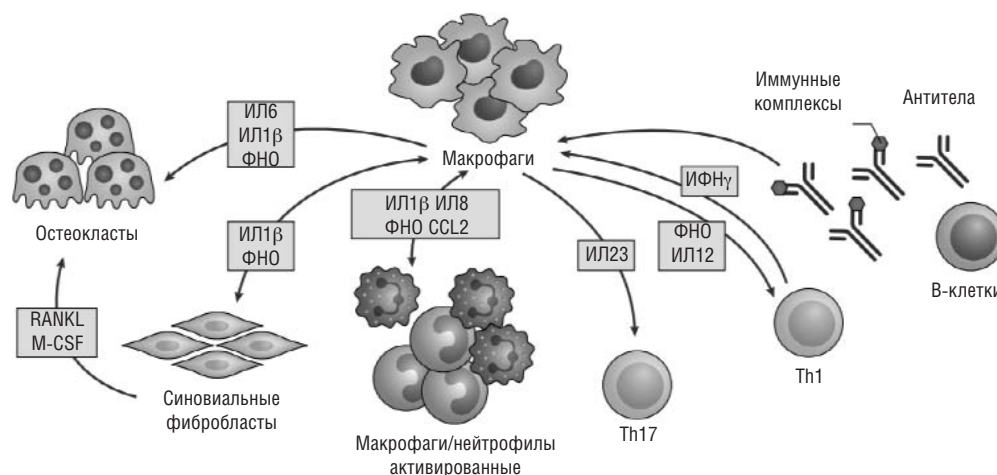
цитокинами. Образованные иммунные комплексы в свою очередь активируют макрофаги. Также на макрофаги влияют цитокины, продуцируемые Т-клетками, фибробластами и «врожденными» иммунными клетками [46]. Вначале было показано, что моноциты при РА могут проникать в синовию и активироваться для высвобождения цитокинов, аутоантител и матриксной металлопротеиназы, ведущих к разрушению кости и хряща [47]. Позже дисбаланс между M1- и M2-фенотипами макрофагов стал рассматриваться в качестве одной из причин развития РА [48]. У больных РА в синовиальной мембране суставной капсулы было обнаружено большее количество M1-макрофагов, а ингибирование специфическими антителами предотвращало их появление в паннысе и ослабляло воспаление [49, 50]. Синовиальные макрофаги могут стимулировать ангиогенез, инфильтрацию синовиальных лейкоцитами, увеличивать пролиферацию фибробластов и секрецию протеаз, приводящих к деструкции сустава [51, 52]. Кроме того, M1-макрофаги могут дифференцироваться в остеокласты и участвовать в образовании костных эрозий при РА [53]. Важная роль в поддержании хронического ревматоидного воспаления отводится M1-макрофагам, продуцирующим основные «провоспалительные» цитокины (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ12 и ИЛ23) [54]. Установлено, что у больных РА уровни активности и экспрессии ИЛ23 сыворотки и сиртуина 1 (sirtuins, или Silent Information Regulator 1 proteins – SIR1) нарушались параллельно увеличению апоптоза мононуклеарных клеток периферической крови [55]. Кроме того, участие M1- и M2-макрофагов в патогенезе РА связывают с их регуляцией специфических сигнальных путей (с-Jun N-terminal kinase – JNK, I κ B kinase alpha – IKK α , Notch signaling pathway) [56], а также с активацией NF- κ B [56].

Проводятся поиски возможных механизмов возникновения дисрегуляции M1/M2-макрофагов при воспалении. По данным ряда авторов, классически активированные M1-макрофаги индуцируются ИФН γ , липополисахаридами, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором человека (ГМ-КСФ) и ФНО α , тогда как альтернативно активированные M2-макрофаги индуцируются ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, M-КСФ, иммунными комплексами и глюкокортикоидами [29]. Известно, что уровни

Различия классически активированных (M1) и альтернативно активированных (M2) поляризованных макрофагов ([46], в сокращении)

Факторы, влияющие на дифференцировку макрофагов	M1-макрофаги	M2-макрофаги
Факторы транскрипции и сигнальные медиаторы	<ul style="list-style-type: none"> • STAT 1 • ИФН-регулирующий фактор 5 • SOCS 1 • ядерный фактор κB (NF-κB) 	<ul style="list-style-type: none"> • STAT6 • ИФН-регулирующий фактор 4 • SOCS 3 • Крюерпел-подобный фактор 4 (KLF4) • PPARγ • Проонкогенный белок Мус
Цитокины	ИЛ12, ИЛ23, ФНО α , ИЛ1	ИЛ10, антагонист рецептора ИЛ1, ИЛ1-рецептор 2-го типа
Хемокины	CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL5	CCL17, CCL22
Поверхностные рецепторы	MHCII high	CD206, MGL, Стабилин-1 (STAB1), CD163

Примечание. STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription); SOCS – супрессор цитокинового сигнала (suppressor of cytokine signaling); PPAR γ – рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ); MGL – макрофагальный лектин галактозного типа (macrophage galactose-type lectin).



Участие макрофагов в развитии РА [46]. Макрофаги продуцируют цитокины, которые, в свою очередь, поддерживают воспаление путем вовлечения новых иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов), поляризации Т-клеток и активации фибробластов. Активированные фибробласты секретируют RANKL и М-КСФ, индуцирующие дифференцировку остеокластов, которая усиливается ФНО и другими цитокинами. Образованные аутоиммунные комплексы в свою очередь активируют макрофаги. Также на макрофаги влияют цитокины, продуцируемые Т-клетками, фибробластами и врожденными иммунными клетками. CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1

цитокинов и их рецепторов (антагониста рецептора ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ1, ФНОα, ИФНγ, эотаксина, ГМ-КСФ, М-КСФ), хемокинов (моноцитарного хемотаксического белка 1 и макрофагального воспалительного белка 1α) повышались в крови больных РА еще до развития заболевания в отличие от здоровых лиц и были наиболее высокими у пациентов, позитивных по АЦЦП и ревматоидному фактору (РФ) [57].

Было выявлено протективное влияние АЦЦП на образование «провоспалительных» М1-макрофагов путем активации ИФН-регулирующего фактора 5 [58]. Напротив, индукция гена *CD163* в макрофагах человека при воспалении может обуславливать перевес в пользу «противовоспалительного» М2-фенотипа [59]. Предполагают, что активированные макрофаги могут влиять на поляризацию Т-хелперных клеток CD4 в сторону Th1/Th17 и, наоборот, CD4+ Т-эффекторные клетки могут активировать моноциты, а CD4+ Т-регуляторные лейкоциты — оказывать иммуномодулирующее действие на эти клетки, тем самым индуцируя их противовоспалительные свойства [60].

Есть данные о влиянии менее известных белков на дифференцировку макрофагов. В частности, было показано, что семафорин 3А (Sema3A), белок, способный стимулировать остеобласты, *in vitro* может способствовать ИЛ4-индуцированной поляризации макрофагов по М2-типу [61]. Исследования *in vivo* на мышинной модели продемонстрировали, что введение Sema3A снижает повреждение суставной ткани и тяжесть экспериментального артрита [62]. В другом экспериментальном исследовании пептидпролил изомераза циклофилина А (СурА) способствовала поляризации макрофагов в «провоспалительный» М1-фенотип посредством транскрипции, активирующей NF-κB, что приводило к обострению коллаген-индуцированного артрита [63].

Понимание роли макрофагов в развитии субклинического воспаления стало стимулом к проведению исследований по изучению влияния ряда противовоспалитель-

ных препаратов на прогрессирование атеросклероза [21, 65–70]. Убедительный «антиатеросклеротический» эффект продемонстрировало исследование **CANTOS** (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) по применению канакинумаба — моноклональных антител к ИЛ1β у больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов [68]. Выявлено снижение риска ряда кардиоваскулярных осложнений у пациентов, получающих канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, по сравнению с группой плацебо. Известно, что ИЛ1β синтезируется макрофагами под влиянием разнообразных патогенных стимулов (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs и damage-associated molecular patterns — DAMPs), взаимодействующими с мембранными toll-подобными и цитоплазматическими NOD-подобными рецепторами (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors). Участие ИЛ1β в атерогенезе осуществляется посредством усиления адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток, синтеза воспалительных медиаторов, оксида азота и простагландинов, его «прокоагулянтной» активности [71]. Такие «проатерогенные» факторы, как внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET), кристаллы холестерина и фосфата кальция, оЛПНП в макрофагах индуцируют синтез ИЛ1β за счет активации сборки NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3 или NOD-like receptor protein 3) инфламма-сом [72].

Результаты экспериментальной работы J. Fuster и соавт. [73] показали, что продуцирование NLRP3-ИЛ1β может способствовать развитию ускоренного атеросклероза в условиях клонального гемопоэза. Исследование фокусировалось на одном из генов клонального гемопоэза, *TET2* (ten-eleven translocation 2), — первом описанном гене, приводящем к соматическим мутациям в клетках крови у лиц с клональным гемопоэзом, не связанным с развитием злокачественных заболеваний кроветворной системы [74]. Ав-

торы обнаружили, что частичное восстановление костного мозга TET2-дефицитными клетками у Ldlr (рецептор ЛПНП)-/- мышей оказалось достаточным для развития клонального гемопоэза, что впоследствии приводило к выраженному увеличению размера атеросклеротических бляшек. Таким образом, клональный гемопоэз, вызванный соматическими мутациями в гене *TET2*, может вызывать прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, а блокада ИЛ1 β или ингибирование воспаления NLRP3 — быть особенно эффективными для профилактики и лечения ССЗ у пациентов с соматическими мутациями в *TET2*.

Определены и другие локусы клонального гемопоэза (гены *DNMT3A*, *ASXL1*, *JAK2*), связанные с повышенным риском ССО у людей и ускоренным экспериментальным атеросклерозом [75, 76].

Другим препаратом, успешно применяемым в ревматологии и снижающим риск кардиоваскулярных катастроф, является метотрексат (МТ). Антиатерогенный эффект МТ связан с подавлением ИФН γ -индуцированной трансформации макрофагов в пенистые клетки, активацией аденозинтрифосфат-связывающего кассетного транспортера-A1 (ABCA1), участвующего в обратном транспорте холестерина, снижением экспрессии эндотелиальных молекул адгезии [77]. А. Reiss и соавт. [78] на культуре клеток (человеческие ТНР1-моноциты/макрофаги) показали, что активация A2A-рецептора аденозина МТ усиливает обратный транспорт холестерина и уменьшает трансформацию «пенистых» клеток. Исследование N. Olsen и соавт. [79] продемонстрировало провоспалительные эффекты МТ на клеточной культуре моноцитов/макрофагов человека, включая усиление гена и секрецию цитокинов ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α . Данный механизм, по-видимому, реализуется по NF- κ B пути, а не через аденозиновые рецепторы. Возможно, что антиатерогенный эффект МТ не ограничивается противовоспалительным влиянием.

Успехи терапии ингибиторами ФНО α у больных РА также могут свидетельствовать об участии макрофагов в развитии РА [80]. Блокада ФНО α , как известно, приводит к ингибированию синтеза ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ8 [82]. Кро-

ме того, в работе M. Elliott и соавт. [82] в синовиальной жидкости и тканях у пациентов с РА обнаружены высокие уровни ИЛ17 и его рецептора. В этом контексте исследователи предположили, что путь ИЛ23—ИЛ17, а не ИЛ12—ИФН γ , имеет более важное значение для развития коллаген-индуцированного артрита [83]. Действительно, ИЛ10 ингибирует экспрессию ИЛ17 и ROR γ t (retinoid-related orphan receptor γ t) в макрофагах и подавляет макрофаги «провоспалительного» фенотипа M1 [84].

Таким образом, функциональные нарушения макрофагов и их медиаторы важны для понимания как развития самого заболевания, так и возможных терапевтических вмешательств при РА.

Заключение

Изучение ключевого патогенетического фактора в развитии аутоиммунного и атеросклеротического воспаления — активированных моноцитов-макрофагов — позволит не только углубить знания о патогенезе хронического воспаления, но и расширить представления о патогенетическом и предиктивном значении «клеточных» маркеров и перевести на качественно новый уровень раннюю диагностику атеросклеротического поражения сосудов при РА. Более глубокое понимание взаимодействия между этими типами макрофагов может способствовать разработке новых и улучшению известных терапевтических стратегий. Совокупность методов диагностики, основанных на изучении роли макрофагов, и оптимизация методов лечения являются важным аспектом персонализированной медицины.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;(5):3–10 [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;(5):3–10 (In Russ.)].
3. Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart*. 2016 May 15;102(10):790–5. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307838
4. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
5. Van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2017 Apr;37(4):487–93. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5
6. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct;76(10):1642–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211066
7. Zhang Y, Lu N, Peloquin C, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:408–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209058
8. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):402–11. doi: 10.1002/art.20853
9. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):131–5. doi: 10.3109/03009742.2012.723747
10. John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Feb;23(1):71–82. doi: 10.1016/j.berh.2008.11.007

11. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010 Dec;268(6):578-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x
12. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1595-601. doi: 10.1136/ard.2004.034777
13. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheum*. 2015 Jun;67(6):1449-55. doi: 10.1002/art.39098
14. Mantel A, Holmqvist M, Jernberg T, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J*. 2015 Dec 21;36(48):3413-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv461
15. Van Doornum S, Bohensky M, Tacey MA, et al. Increased 30-day and 1-year mortality rates and lower coronary revascularisation rates following acute myocardial infarction in patients with autoimmune rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2015 Feb 27;17:38. doi: 10.1186/s13075-015-0552-2
16. Erre GL, Buscetta G, Paliogiannis P, et al. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018 May 7. doi: 10.1007/s00296-018-4039-8
17. Lopez-Mejias R, Genre F, Corrales A, et al. Investigation of a PON1 gene polymorphism (rs662 polymorphism) as predictor of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1749-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205543
18. Ibrahim I, Humphreys J, Mokhtar I, et al. Association of chemokine CXCL12 gene polymorphism (rs1746048) with cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2099-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207851
19. Lee YH, Bae SC. Monocyte chemoattractant protein-1 promoter -2518 polymorphism and susceptibility to vasculitis, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016 Mar 20;62(3):65-71.
20. Leonard D, Svenungsson E, Dahlqvist J, et al. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar 7. pii: annrheumdis-2017-212614. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212614
21. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;(5):4-12 [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(5):4-12 (In Russ.)].
22. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr*. 2018 Mar 27;29:1-5. doi: 10.5830/CVJA-2018-018
23. Soehnlein O, Lindbom L, Weber C. Mechanisms underlying neutrophil-mediated monocyte recruitment. *Blood*. 2009;114(21):4613-31. doi: 10.1182/blood-2009-06-221630
24. Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potentially enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med*. 1992;176:287-92. doi: 10.1084/jem.176.1.287
25. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:23-35. doi: 10.1038/nri978
26. Hao NB, Lü MH, Fan YH. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumor. *Clin Develop Immunol*. 2012;2012:948098. doi: 10.1155/2012/948098
27. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K, et al. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology*. 2006;211(6-8):473-86. doi: 10.1016/j.imbio.2006.05.017
28. Tatano Y, Shimizu T, Tomioka H. Unique macrophages different from M1/M2 macrophages inhibit T cell mitogenesis while upregulating Th17 polarization. *Sci Rep*. 2014;4:4146. doi: 10.1038/srep04146
29. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trend Immunol*. 2004;25(12):677-86. doi: 10.1016/j.it.2004.09.015
30. Graff JW, Dickson AM, Clay G, et al. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes. *J Biol Chem*. 2012;286(26):21816-25. doi: 10.1074/jbc.M111.327031
31. Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*. 2014;35(15):4477-88. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.02.012
32. Kreider T, Anthony RM, Urban JF, Gause WC. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr Opin Immunol*. 2007;19(4):448-53. doi: 10.1016/j.coi.2007.07.002
33. Avdic S, Cao JZ, McSharry BP. Human cytomegalovirus interleukin-10 polarizes monocytes toward a deactivated M2c phenotype to repress host immune responses. *J Virol*. 2013;87(18):10273-82. doi: 10.1128/JVI.00912-13
34. Zizzo G, Hillard BA, Monestier M, Cohen PL. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires «M2c» polarization and MerTK induction. *J Immunol*. 2012;187(7):3508-20. doi: 10.4049/jimmunol.1200662
35. Xiong W, Frasch SC, Thomas SM, et al. Induction of TGF-β1 synthesis by macrophages in response to apoptotic cells requires activation of scavenger receptor CD36. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72772. doi: 10.1371/journal.pone.0072772
36. Sindrilaru A, Peters T, Wieschalka S, et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice. *J Clin Invest*. 2011;121:985-97. doi: 10.1172/JCI44490
37. Сарбаева НН, Пономарева ЮВ, Милякова МН. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки*. 2016;9(1):9-17 [Sarbaeva NN, Ponomareva YuV, Milyakova MN. Macrophages: a variety of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Geny i Kletki*. 2016;9(1):9-17 (In Russ.)].
38. Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, et al. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J Transl Med*. 2017 Feb 15;15(1):36. doi: 10.1186/s12967-017-1141-8
39. Bories GFP, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis. *FEBS Lett*. 2017 Oct;591(19):3042-60. doi: 10.1002/1873-3468.12786
40. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):653-67. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306256
41. Kim H. The transcription factor MafB promotes anti-inflammatory M2 polarization and cholesterol efflux in macrophages. *Sci Rep*. 2017 Aug 8;7(1):7591. doi: 10.1038/s41598-017-07381-8
42. Gong M, Zhuo X, Ma A. STAT6 Upregulation Promotes M2 Macrophage Polarization to Suppress Atherosclerosis. *Med Sci Monit Basic Res*. 2017 Jun 15;23:240-9. doi: 10.12659/MSMBR.904014
43. Rahman K, Vengrenyuk Y, Ramsey SA, et al. Inflammatory Ly6Chi monocytes and their conversion to M2 macrophages drive atherosclerosis regression. *J Clin Invest*. 2017 Aug 1;127(8):2904-15. doi: 10.1172/JCI75005
44. Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1β attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab*. 2006 Jul;4(1):13-24. doi: 10.1016/j.cmet.2006.05.011
45. Stöger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):461-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013
46. UdaloVA IA, Mantovani A, Feldmann M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Aug;12(8):472-85. doi: 10.1038/nrrheum.2016.91
47. Wang J, Lü H, Liu X, et al. Functional analysis of discoidin domain receptor 2 in synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2002 Nov;19(3):161-8. doi: 10.1006/jaut.2002.0606
48. Kinne RW, Stuhlmueller B, Burmester GR. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Macrophages. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):224. doi: 10.1186/ar2333
49. Brühl H, Cihak J, Plachy J, et al. Targeting of Gr-1+, CCR2+ monocytes in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):2975-85. doi: 10.1002/art.22854

50. Ambarus CA, Noordenbos T, de Hair MJ, et al. Intimal lining layer macrophages but not synovial sublining macrophages display an IL-10 polarized-like phenotype in chronic synovitis *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 11;14(2):R74. doi: 10.1186/ar3796
51. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:292-304. doi: 10.1038/nri2062
52. Burmester GR, Stuhlmüller B, Keyszer G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid synovitis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum*. 1997;40:5-18. doi: 10.1002/art.1780400104
53. Davignon JL, Hayder M, Baron M, et al. Targeting monocytes/macrophages in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Apr;52(4):590-8. doi: 10.1093/rheumatology/kes304
54. Krasselt M, Baerwald C, Wagner U, Rossol M. CD56+ monocytes have a dysregulated cytokine response to lipopolysaccharide and accumulate in rheumatoid arthritis and immunosenescence. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 1;15(5):R139. doi: 10.1186/ar4321
55. Wendling D, Abbas W, Godfrin-Valnet M, et al. Dysregulated serum IL-23 and SIRT1 activity in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0119981. doi: 10.1371/journal.pone.0119981. eCollection 2015.
56. Lu MC, Lai NS, Yin WY, et al. Anti-citrullinated protein antibodies activated ERK1/2 and JNK mitogen-activated protein kinases via binding to surface-expressed citrullinated GRP78 on mononuclear cells. *J Clin Immunol*. 2013 Apr;33(3):558-66. doi: 10.1007/s10875-012-9841-6
57. Noort AR, Tak PP, Tas SW. Non-canonical NF- κ B signaling in rheumatoid arthritis: Dr Jekyll and Mr Hyde? *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 28;17:15. doi: 10.1186/s13075-015-0527-3
58. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:383-391 doi: 10.1002/art.27186
59. Zhu W, Li X, Fang S, et al. Anti-Citrullinated Protein Antibodies Induce Macrophage Subset Disequilibrium in RA Patients. *Inflammation*. 2015 Dec;38(6):2067-75. doi: 10.1007/s10753-015-0188-z
60. Alvarado-Vazquez PA, Bernal L, Paige CA, et al. Macrophage-specific nanotechnology-driven CD163 overexpression in human macrophages results in an M2 phenotype under inflammatory conditions. *Immunobiology*. 2017 Aug;222(8-9):900-12. doi: 10.1016/j.imbio.2017.05.011
61. Roberts CA, Dickinson AK, Taams LS. The Interplay Between Monocytes/Macrophages and CD4(+) T Cell Subsets in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2015 Nov 19;6:571. doi: 10.3389/fimmu.2015.00571. eCollection 2015.
62. Fukuda T, Takeda S, Xu R, et al. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. *Nature*. 2013 May 23;497(7450):490-3. doi: 10.1038/nature12115
63. Teng Y, Yin Z, Li J, et al. Adenovirus-mediated delivery of Sema3A alleviates rheumatoid arthritis in a serum-transfer induced mouse model. *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(39):66270-80. doi: 10.18632/oncotarget.19915
64. Dongsheng Z, Zhiguang F, Junfeng J, et al. Cyclophilin A Aggravates Collagen-Induced Arthritis via Promoting Classically Activated Macrophages. *Inflammation*. 2017 Oct;40(5):1761-72. doi: 10.1007/s10753-017-0619-0
65. Llodra J, Angeli V, Liu J, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Aug 10;101(32):11779-84. doi: 10.1073/pnas.0403259101
66. Potteaux S, Gautier EL, Hutchison SB, et al. Suppressed monocyte recruitment drives macrophage removal from atherosclerotic plaques of Apoe^{-/-} mice during disease regression. *J Clin Invest*. 2011 May;121(5):2025-36. doi: 10.1172/JCI43802
67. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465-73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473
68. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Aug 25. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
69. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37:1723-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759
70. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P, et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:436. doi: 10.1186/1745-6215-15-436
71. Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med*. 2014;20 Suppl 1:S43-S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
72. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 Inflammasomes in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2017 May 1;24(5):443-51. doi: 10.5551/jat.RV17001
73. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017 Feb 24;355(6327):842-7. doi: 10.1126/science.aag1381. Epub 2017 Jan 19.
74. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2012 Nov;44(11):1179-81. doi: 10.1038/ng.2413
75. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014 Dec 25;371(26):2488-98. doi: 10.1056/NEJMoa1408617
76. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1701719
77. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70-9 [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1297
78. Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3675-83. doi: 10.1002/art.24040
79. Olsen NJ, Spurlock CF 3rd, Aune TM. Methotrexate induces production of IL-1 and IL-6 in the monocytic cell line U937. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 20;16(1):R17. doi: 10.1186/ar4444
80. Wallet MA, Wallet SM, Guillelmo G, et al. IFN γ primes macrophages for inflammatory activation by high molecular weight hyaluronan. *Cell Immunol*. 2010;262:84-8. doi: 10.1016/j.celimm.2010.02.013
81. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117:244-79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
82. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1681-90. doi: 10.1002/art.1780361206
83. Ye L, Wen Z, Li Y, et al. Interleukin-10 attenuation of collagen-induced arthritis is associated with suppression of interleukin-17 and retinoid-related orphan receptor α production in macrophages and repression of classically activated macrophages. *Arthritis Res Ther*. 2014 Apr 16;16(2):R96. doi: 10.1186/ar4544
84. Mauri C, Gray D, Mushtaq N, Londei M. Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J Exp Med*. 2003 Feb 17;197(4):489-501. doi: 10.1084/jem.20021293