

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

Герасимова Е. В.¹,
Кириллова И. Г.¹,
Шалыгина М. В.¹,
Попкова Т. В.¹

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Российская Федерация, Москва, 115522, Каширское шоссе, 34а.

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

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

^a V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, 34A,
Kashirskoye shose, Moscow 115522.

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.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациента (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 липолисахаридов (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 рассчитывали как отношение ЛПС-стимулированной и базальной секреций.

Результаты. Атеросклеротические бляшки сонных артерий были обнаружены 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 ($R = 0,36$, $p = 0,01$).

Заключение. 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, ФНО- α , ИЛ-1 β .

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.

Material and methods: 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.

Results: 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 versus 19.8 ± 3.9 , $p < 0.001$) and IL-1 β (6.1 ± 2.3 versus 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 ($R = 0.36$, $p = 0.01$).

Conclusion: 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 .

1 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.

2 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.

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°C. 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 TNF-α 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).

3 Результаты

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 $TNF-\alpha$ культивируемыми моноцитами оказалась в 2 раза выше и намечена тенденция к более высоким показателям базальной секреции $IL-1\beta$ у больных РА с каротидным атеросклерозом по сравнению без такового (Таблица 2). По показателям ЛПС-стимулированной секреций $TNF-\alpha$ и $IL-1\beta$ 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 $TNF-\alpha$ и $IL-1\beta$ (Таблица 3).

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

4 Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало различие показателей базальной секреции и активации моноцитов периферической крови по основным провоспалительным цитокинам $TNF-\alpha$ и $IL-1\beta$ 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 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 её 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].

5 Вывод

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.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант N 22-15-00199.

ТАБЛИЦЫ

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 +/- АССР +, 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; АССР – antibodies to cyclic citrulline-containing peptide; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Таблица 2. Показатели секреции TNF- α и IL-1 β культивируемыми моноцитами у больных РА с и без АСБ.

Table 2. Indicators of TNF- α and IL-1 β 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- α базальная / TNF- α biasal	294,6 [185,3; 778,2]	146,1 [27,9; 79,9]	0,01
TNF- α ЛПС- стимулированная / TNF- α LPS- stimulated	3247,3 [2051,8; 6021,4]	3335,8 [1945,9; 6247,8]	0,65
IL-1 β базальная / IL- 1 β basal	212,6 [137,5; 289,7]	189,5 [126,4; 239,1]	0,06
IL-1 β ЛПС- стимулированная / IL-1 β LPS-stimulated	1256,9 [688,4; 1691,6]	1187,9 [782,8; 1797,3]	0,39

Таблица 3. Показатели активации моноцитов по TNF- α и IL-1 β у больных РА с и без АСБ.

Table 3. Indicators of monocyte activation by TNF- α and IL-1 β 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- α	9,5 $\pm$ 2,1	19,8 $\pm$ 3,9	<0,001
IL-1 β	6,1 $\pm$ 2,3	9,5 $\pm$ 1,8	0,03

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Герасимова Елена Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний НИИР им. В.А.Насоновой, г. Москва, 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а; телефон: 8(905)538-03-99;

ORCID: 0000-0001-5815-561X;

e-mail: gerasimovaev@list.ru

Gerasimova Elena V. – PhD, Senior researcher of department of systemic rheumatic diseases V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Federation, 34A, Kashirskoye shose, Moscow 115522; telephone: 8(905)538-03-99;

ORCID: 0000-0001-5815-561X;

e-mail: gerasimovaev@list.ru

Блок 2. Информация об авторах

Кириллова Ирина Геннадьевна – к.м.н., научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний НИИР им. В.А.Насоновой, г. Москва, 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а; ORCID: 0000-0002-1003-2087

Kirillova Irina G. – researcher of department of systemic rheumatic diseases V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Federation, 34A, Kashirskoye shose, Moscow 115522; ORCID: 0000-0002-1003-2087

Шалыгина Мария Владимировна – младший научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний НИИР им. В.А.Насоновой, г. Москва, 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а; ORCID: 0000-0002-2947-7334

Shalygina Maria V. – PhD, researcher of department of systemic rheumatic diseases V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Federation, 34A, Kashirskoye shose, Moscow 115522; ORCID: 0000-0002-2947-7334

Попкова Татьяна Валентиновна – д.м.н., начальник отдела системных ревматических заболеваний НИИР им. В.А.Насоновой; ORCID: 0000-0001-5793-4689

Popkova Tatiana V. – PhD, Head of the department of systemic rheumatic diseases V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; ORCID: 0000-0001-5793-4689

Блок 3. Метаданные статьи

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

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

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АКТИВАЦИЯ МОНОЦИТОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

MONOCYTE ACTIVATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Ключевые слова: ревматоидный артрит, субклинический атеросклероз, активация моноцитов, провоспалительные цитокины, ФНО- α , ИЛ-1 β .

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

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

25.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
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 иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):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. Rheumatology Science and Practice. 2023;61(6):744-750. (In Russ.)	https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-744-750
2.	Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, Van	Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg	doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-209775.

	Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, De Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DPM, Nurmohamed MT. 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;76(1):17-28.	Jonsson S, Van Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, De Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DPM, Nurmohamed MT. 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;76(1):17-28.	
3.	Alivernini S, MacDonald L, Elmesmari A, Finlay S, Tulusso B, Gigante MR, Petricca L, Di Mario C, Bui L, Perniola S, Attar M, Gessi M, Fedele AL, Chilaka S, Somma D, Sansom SN, Filer A, McSharry C, Millar NL, Kirschner K, Nerviani doi:10.1038/s41591-020-0939-8.A, Lewis MJ, Pitzalis C, Clark AR, Ferraccioli G, Udalova I,	Alivernini S, MacDonald L, Elmesmari A, Finlay S, Tulusso B, Gigante MR, Petricca L, Di Mario C, Bui L, Perniola S, Attar M, Gessi M, Fedele AL, Chilaka S, Somma D, Sansom SN, Filer A, McSharry C, Millar NL, Kirschner K, Nerviani doi:10.1038/s41591-020-0939-8.A, Lewis MJ, Pitzalis	doi: 10.1038/s41591-020-0939-8

	Buckley CD, Gremese E, McInnes IB, Otto TD, Kurowska-Stolarska M. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. <i>Nat Med.</i> 2020;26(8):1295-1306.	C, Clark AR, Ferraccioli G, Udalova I, Buckley CD, Gremese E, McInnes IB, Otto TD, Kurowska-Stolarska M. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. <i>Nat Med.</i> 2020;26(8):1295-1306.	
4.	Ambarus CA, Noordenbos T, de Hair MJH, Tak PP, Baeten DLP. Intimal lining layer macrophages but not synovial sublining macrophages display an IL-10 polarized-like phenotype in chronic synovitis. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2012;14(2):R74.	Ambarus CA, Noordenbos T, de Hair MJH, Tak PP, Baeten DLP. Intimal lining layer macrophages but not synovial sublining macrophages display an IL-10 polarized-like phenotype in chronic synovitis. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2012;14(2):R74.	doi:10.1186/ar3796.
5.	Bashir S, Sharma Y, Elahi A, Khan F. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases. <i>Inflammation Research.</i> 2016;65(1):1-11.	Bashir S, Sharma Y, Elahi A, Khan F. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases. <i>Inflammation Research.</i> 2016;65(1):1-11.	doi:10.1007/s00011-015-0874-1.

		doi:10.1007/s00011-015-0874-1.	
6.	Brühl H, Cihak J, Plachý J, Kunz-Schughart L, Niedermeier M, Denzel A, Gomez MR, Talke Y, Luckow B, Stangassinger M, Mack M. Targeting of Gr-1 +, CCR2+ monocytes in collagen-induced arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007;56(9):2975-2985.	Brühl H, Cihak J, Plachý J, Kunz-Schughart L, Niedermeier M, Denzel A, Gomez MR, Talke Y, Luckow B, Stangassinger M, Mack M. Targeting of Gr-1 +, CCR2+ monocytes in collagen-induced arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007;56(9):2975-2985.	doi:10.1002/art.22854.
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. <i>Nat Commun.</i> 2021;12(1):2174.	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. <i>Nat Commun.</i> 2021;12(1):2174.	doi:10.1038/s41467-021-22454-z.
8.	Dijkshoorn B, Raadsen R, Nurmohamed MT. Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis Anno 2022. <i>J Clin Med.</i> 2022;11(10).	Dijkshoorn B, Raadsen R, Nurmohamed MT. Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis Anno	doi:10.3390/JCM11102704

		2022. <i>J Clin Med</i> . 2022;11(10).	
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. <i>Exp Mol Med</i> . 2022;54(2):143-155.	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. <i>Exp Mol Med</i> . 2022;54(2):143-155.	doi:10.1038/s12276-022-00725-z.
10.	Komatsu N, Takayanagi H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis — immune cell–fibroblast–bone interactions. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2022;18(7):415-429.	Komatsu N, Takayanagi H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis — immune cell–fibroblast–bone interactions. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2022;18(7):415-429.	doi:10.1038/s41584-022-00793-5.
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. <i>Scand J Immunol</i> . 2017;85(2):155-161.	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. <i>Scand J</i>	doi:10.1111/SJI.12521.

		Immunol. 2017;85(2):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. <i>Front Immunol.</i> 2022;13:843712.	Li H, Cao Z, Wang L, Liu C, Lin H, Tang Y, Yao P. Macrophage Subsets and Death Are Responsible for Atherosclerotic Plaque Formation. <i>Front Immunol.</i> 2022;13:843712.	doi:10.3389/fimmu.2022.843712.
13.	Linton MF, Moslehi JJ, Babaev VR. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis. <i>Int J Mol Sci.</i> 2019;20(11):2703.	Linton MF, Moslehi JJ, Babaev VR. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis. <i>Int J Mol Sci.</i> 2019;20(11):2703.	doi:10.3390/ijms20112703.
14.	McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. <i>The Lancet.</i> 2017;389(10086):2328-2337.	McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. <i>The Lancet.</i> 2017;389(10086):2328-2337.	doi:10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
15.	Nikiforov NG, Wetzker R, Kubekina M V., Petukhova A V., Kirichenko T V., Orekhov AN. Trained circulating monocytes in atherosclerosis: Ex vivo	Nikiforov NG, Wetzker R, Kubekina M V., Petukhova A V., Kirichenko T V., Orekhov AN. Trained circulating monocytes in atherosclerosis:	doi:10.3389/fphar.2019.00725

	model approach. <i>Front Pharmacol.</i> 2019;10(JUN):725.	Ex vivo model approach. <i>Front Pharmacol.</i> 2019;10(JUN):725.	
16.	Ross EA, Devitt A, Johnson JR. Macrophages: The Good, the Bad, and the Gluttony. <i>Front Immunol.</i> 2021;12:708186.	Ross EA, Devitt A, Johnson JR. Macrophages: The Good, the Bad, and the Gluttony. <i>Front Immunol.</i> 2021;12:708186.	doi:10.3389/fimmu.2021.708186.
17.	Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, Seifi B, Mohammadi A, Afshari JT, Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. <i>J Cell Physiol.</i> 2018;233(9):6425-6440.	Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, Seifi B, Mohammadi A, Afshari JT, Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. <i>J Cell Physiol.</i> 2018;233(9):6425-6440.	doi:10.1002/jcp.26429
18.	Stöger JL, Gijbels MJJ, van der Velden S, Manca M, van der Loos CM, Biessen EAL, Daemen MJAP, Lutgens E, de Winther MPJ. Distribution of macrophage polarization markers in human	Stöger JL, Gijbels MJJ, van der Velden S, Manca M, van der Loos CM, Biessen EAL, Daemen MJAP, Lutgens E, de Winther MPJ. Distribution of macrophage polarization markers in human	doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013.

	atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012;225(2):461-468.	atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012;225(2):461-468.	
19.	Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. <i>Circ Res.</i> 2016;118(4):653-667.	Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. <i>Circ Res.</i> 2016;118(4):653-667.	doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306256.
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. <i>Mediators Inflamm.</i> 2020;2020:1583647.	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. <i>Mediators Inflamm.</i> 2020;2020:1583647.	doi:10.1155/2020/1583647.
21.	Winchester R, Giles JT, Nativ S, Downer K, Zhang H-Z, Bag-Ozbek A, Zartoshti A, Bokhari S, Bathon JM. Association of Elevations of Specific T Cell and Monocyte Subpopulations in Rheumatoid Arthritis With Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis. <i>Arthritis &</i>	Winchester R, Giles JT, Nativ S, Downer K, Zhang H-Z, Bag-Ozbek A, Zartoshti A, Bokhari S, Bathon JM. Association of Elevations of Specific T Cell and Monocyte Subpopulations in Rheumatoid Arthritis With Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis. <i>Arthritis &</i>	doi:10.1002/art.39419.

	Rheumatology . 2016;68(1):92-102	Rheumatology . 2016;68(1):92-102	
22.	Wymann MP, Schneiter R. Lipid signalling in disease. <i>Nat Rev Mol Cell Biol.</i> 2008;9(2):162-176.	Wymann MP, Schneiter R. Lipid signalling in disease. <i>Nat Rev Mol Cell Biol.</i> 2008;9(2):162-176.	doi:10.1038/nrm2335
23.	Yang S, Yuan HQ, Hao YM, Ren Z, Qu SL, Liu LS, Wei DH, Tang ZH, Zhang JF, Jiang ZS. Macrophage polarization in atherosclerosis. <i>Clinica Chimica Acta.</i> 2020;501:142-146.	Yang S, Yuan HQ, Hao YM, Ren Z, Qu SL, Liu LS, Wei DH, Tang ZH, Zhang JF, Jiang ZS. Macrophage polarization in atherosclerosis. <i>Clinica Chimica Acta.</i> 2020;501:142-146.	doi:10.1016/j.cca.2019.10.034.