

РОЛЬ МАКРОФАГОЗАВИСИМЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОБРАЗОВАНИИ НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ

© Владимир Станиславович Василенко¹, Ирина Николаевна Антонова²,
Екатерина Борисовна Карповская¹, Наталья Сергеевна Канавец¹,
Наталья Александровна Корельская³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Владимир Станиславович Василенко — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-8833-304X

Для цитирования: Василенко В.С., Антонова И.Н., Карповская Е.Б., Канавец Н.С., Корельская Н.А. Роль макрофагозависимых воспалительных процессов в образовании нестабильных атеросклеротических поражений // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 3–9. DOI: <https://doi.org/10.56871/МТР.2023.93.68.001>

Поступила: 17.09.2022

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Мононуклеарные клетки (лимфоциты и макрофаги) играют существенную роль в патогенезе атеросклеротических поражений, а также острых и хронических воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Циркулирующие в крови моноциты проникают в сосудистую стенку, где дифференцируются в макрофаги и распространяются в очаге атеросклеротического поражения. **Цель и задачи.** Проведено изучение роли лимфоцитов и макрофагов в формировании иммуновоспалительных реакций при образовании стабильных и нестабильных атеросклеротических поражений у человека. **Материалы и методы.** Степень инфильтрации сосудистой стенки мононуклеарами выявляли с помощью окрашивания срезов гематоксилином Майера с докраской водно-спиртовым раствором эозина. Морфометрический анализ содержания мононуклеаров проводили в интиме и адвентиции на нормальных участках сосудистой стенки, в липидных пятнах, в нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшках. **Результаты.** Установлено, что количественное содержание малых и средних лимфоцитов и макрофагов в нестабильном атеросклеротическом поражении значительно выше по сравнению с нормой, начальной стадией поражения и стабильной атеросклеротической бляшкой. Численность мононуклеарных клеток возрастает не только в интиме, но и в атероматозном ядре нестабильной бляшки и в подлежащих под атеросклеротическими поражениями участках адвентиции артерий. **Вывод.** Увеличение содержания мононуклеарных клеток в нестабильных атеросклеротических поражениях свидетельствует об участии лимфоцитов и макрофагов в их образовании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мононуклеарные клетки; нестабильная атеросклеротическая бляшка.

THE ROLE OF MACROPHAGE-DEPENDENT INFLAMMATORY PROCESSES IN THE FORMATION OF UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC LESIONS

© Vladimir S. Vasilenko¹, Irina N. Antonova², Ekaterina B. Karpovskaya¹, Nataliya S. Kanavets¹, Natalya A. Korelskaia³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ V.A. Almazov National Medical Research Center. Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Contact information: Vladimir. S. Vasilenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-8833-304X

For citation: Vasilenko VS, Antonova IN, Karpovskaya EB, Kanavets NS, Korelskaia NA. The role of macrophage-dependent inflammatory processes in the formation of unstable atherosclerotic lesions. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(2):3-9. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.93.68.001>

Received: 17.09.2022

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. Background. Mononuclear cells (lymphocytes and macrophages) play a significant role in the pathogenesis of atherosclerotic lesions, as well as acute and chronic inflammatory processes in the maxillofacial region. Monocytes circulating in the blood penetrate the vascular wall, where they differentiate into macrophages and spread in the focus of atherosclerotic lesions. **Purposes and tasks.** A study was made of the role of lymphocytes and macrophages in the formation of immunoinflammatory reactions in the formation of stable and unstable atherosclerotic lesions in humans. **Materials and methods.** The degree of infiltration of the vascular wall by mononuclear cells was detected by staining the sections with Mayer's hematoxylin with additional staining with an aqueous-alcoholic solution of eosin. Morphometric analysis of the content of mononuclear cells was performed in the intima and adventitia in normal areas of the vascular wall, in lipid spots, in unstable and stable atherosclerotic plaques. **Results.** It has been established that the quantitative content of small and medium-sized lymphocytes and macrophages in unstable atherosclerotic lesions is significantly higher compared to the norm, the initial stage of the lesion and stable atherosclerotic plaque. The number of mononuclear cells increases not only in the intima, but also in the atheromatous nucleus of an unstable plaque and in the arterial adventitia areas under atherosclerotic lesions. **Conclusion.** An increase in the content of mononuclear cells in unstable atherosclerotic lesions indicates the participation of lymphocytes and macrophages in their formation.

KEY WORDS: mononuclear cells; unstable atherosclerotic plaque.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, главным образом коронарная атеросклеротическая болезнь сердца, являются причиной преждевременной смерти людей номер один [2, 8, 11]. В дополнение к ряду таких факторов риска развития атеросклероза, как гиперлипидемия, гипертония, курение и ожирение, существуют данные о роли хронической инфекции в его развитии [4, 12, 14].

Мононуклеарные клетки (лимфоциты и макрофаги) играют существенную роль в патогенезе атеросклеротических поражений, а также острых и хронических воспалительных процессов челюстно-лицевой области. В современной

литературе имеются убедительные доказательства, подтверждающие связь между пародонтизом и атеросклеротической болезнью сердца [10]. При пародонтите имеют место механизмы координации и обратной связи, в которых макрофаги играют важную роль [19]. Бактерии полости рта и их продукты могут активировать систему моноцитов/макрофагов и продуцировать большое количество провоспалительных факторов, вызывающих воспаление или иммунный ответ [16]. Провоспалительные факторы могут попадать в кровоток и участвовать в вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции и трансформации макрофагов в пенные клетки [22]. Образование пенных клеток макрофагального происхождения в совокупности

с процессами пролиферации макрофагов [13] может представлять собой основную стадию образования утолщений интимы при развитии атеросклеротических поражений. Установлено, что *Porphyromonas gingivalis* — одна из наиболее распространенных бактерий полости рта, обычно обнаруживается в атеросклеротических бляшках и индуцирует поляризацию макрофагов [15], способствует образованию пенистых клеток [21]. Циркулирующие в крови моноциты проникают в сосудистую стенку, где дифференцируются в макрофаги и затем активно пролиферируют в очаге атеросклеротического поражения [1, 18].

Макрофаги являются ключевыми клеточными компонентами врожденного иммунитета, выступая в качестве основного игрока в защите первой линии от патогенов и модулируя гомеостатические и воспалительные реакции. Установлено, что они играют решающую роль на всех стадиях атеросклероза, участвуя как в прогрессировании, так и в регрессии воспаления при атеросклеротическом поражении [17]. В связи с этим макрофаги рассматриваются как новая потенциальная мишень для антиатеросклеротической терапии [3, 20].

Популяция макрофагов в сосудистой стенке неоднородна, и ее главные субпопуляции играют различную роль при формировании нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек [5]. Под воздействием различных факторов макрофаги поляризуются и формируют различные функциональные фенотипы. Среди них макрофаги типа M1 с провоспалительными функциями и макрофаги типа M2 с противовоспалительными функциями [19]. Поляризация макрофагов существует в динамическом равновесии во время развития воспаления, и M1 и M2 являются двумя крайними фенотипами динамического баланса между провоспалительными и противовоспалительными функциями в спектре поляризации макрофагов [9]. Считается, что существует прямая связь между фенотипом макрофагов и структурными особенностями атеросклеротических поражений — макрофаги M1 связаны с развитием нестабильных атеросклеротических бляшек, а макрофаги M2 преобладают в неповрежденных участках сосудистой стенки и в стабильных бляшках [5].

Механизмы воспаления, лежащие в основе атеросклероза и большинства видов стоматологической патологии, вызывают повышенный интерес к иммунокомпетентным клеткам и их взаимоотношению с эндотелием сосудов. Выяснение роли макрофагозависимых воспа-

лительных процессов в прогрессировании атеросклероза и изучение стратегий, нацеленных на макрофаги, для снижения остаточного риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний приобретает в настоящее время особую актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль лимфоцитов и макрофагов в формировании иммуновоспалительных реакций при образовании стабильных и нестабильных атеросклеротических поражений у человека.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служил аутопсийный материал, полученный от 15 мужчин ($58,2 \pm 5,6$ года), умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности атеросклеротической этиологии. Изучали сегменты аорты, коронарных артерий и артерий *basilaris* (45 образцов тканей). Иссеченные кусочки фиксировали в 4% параформальдегиде на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,2–7,4). Гистологическое и микроскопическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 3–5 мкм. С целью верификации типов атеросклеротических поражений и отбора нестабильных, обладающих признаками прогрессирующего роста бляшек препараты окрашивали красителем Oil Red O. Степень инфильтрации сосудистой стенки мононуклеарами выявляли с помощью окрашивания срезов гематоксилином Майера с докраской водно-спиртовым раствором эозина. Морфометрический анализ содержания мононуклеаров проводили в интиме и адвентиции на нормальных участках сосудистой стенки, в липидных пятнах, в нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшках. Морфометрическому анализу было подвергнуто атероматозное ядро в нестабильных и стабильных атеросклеротических поражениях. Суммарную численность лимфоцитов и макрофагов определяли в 10 полях зрения в пределах каждого изучаемого элемента. Подсчет проводили без морфометрической сетки при увеличении $< 600\times$.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel. Данные представлены в виде средних арифметических и ошибок средних. Достоверность различий оценивали по непарному t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнительное морфометрическое исследование содержания лимфоцитов и макрофагов в непораженных участках сосудистой стенки, в липидных пятнах, в нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшках. Получены данные, свидетельствующие о резком увеличении содержания изучаемых клеток в интимае, атероматозном ядре и подлежащих участках адвентиции в нестабильных атеросклеротических бляшках, что подтверждает участие лимфоцитов и макрофагов в развитии воспалительных реакций при формировании прогрессирующих атеросклеротических поражений.

В результате проведенного морфометрического исследования мононуклеарных клеток в аорте, коронарных артериях и артерии *basilaris* человека удалось установить, что количественное содержание малых и средних лимфоцитов и макрофагов в нестабильном атеросклеротическом поражении значительно выше по сравнению с непораженными участками, начальной стадией поражения и стабильной атеросклеротической бляшкой.

Число мононуклеарных клеток в интимае нестабильного поражения возрастает в 5,3 раза ($p \leq 0,05$) относительно непораженных участков и в 3 раза ($p \leq 0,05$) — относительно интимы стабильной бляшки (рис. 1).

В интимае стабильной бляшки достоверного увеличения численности мононуклеарных клеток не наблюдается, хотя отмечается тенденция к их увеличению относительно нормы. Одновременно с изменениями в интимае артерий человека количественные изменения содержания мононуклеарных клеток наблюдаются и в атероматозном ядре бляшки. Так, в нестабильном поражении количество лимфоцитов и макрофагов в атероматозном ядре оказывается в 3,25 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению со стабильной атеросклеротической бляшкой (рис. 2).

Численность мононуклеарных клеток возрастает не только в интимае и атероматозном ядре нестабильной бляшки, но и в подлежащих под атеросклеротическими поражениями участках адвентиции артерий. В зоне адвентиции нестабильного поражения наблюдается увеличение мононуклеарных клеток в 2,5 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с нормой, а также в 2,1 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению со стабильной бляшкой и в 2,1 раза по сравнению с начальной стадией поражения (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что мононуклеарные клетки (лимфоци-

Количество мононуклеаров в 10 полях зрения

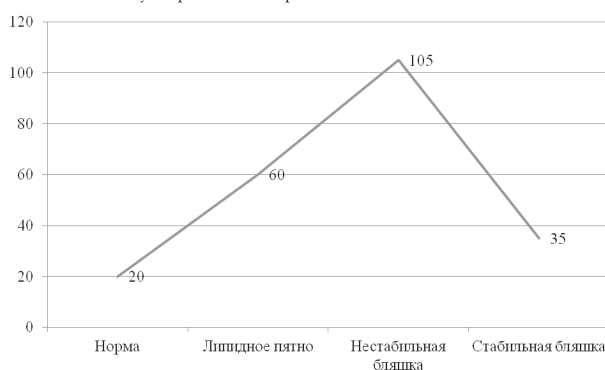


Рис. 1. Уровень мононуклеарных клеток в интимае сосудистой стенки в норме и при атеросклеротических поражениях

Количество мононуклеаров в 10 полях зрения

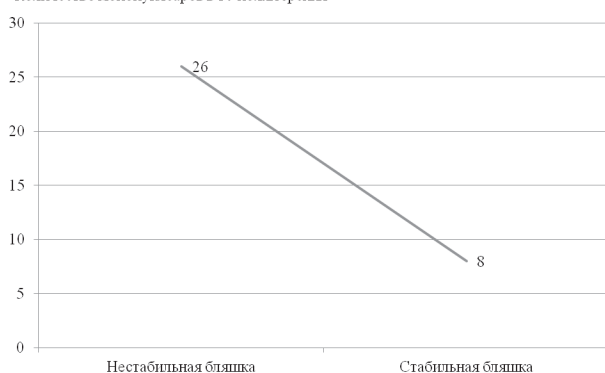


Рис. 2. Сравнительное содержание мононуклеарных клеток в атероматозном ядре нестабильной и стабильной атеросклеротических бляшек

Количество мононуклеаров в 10 полях зрения

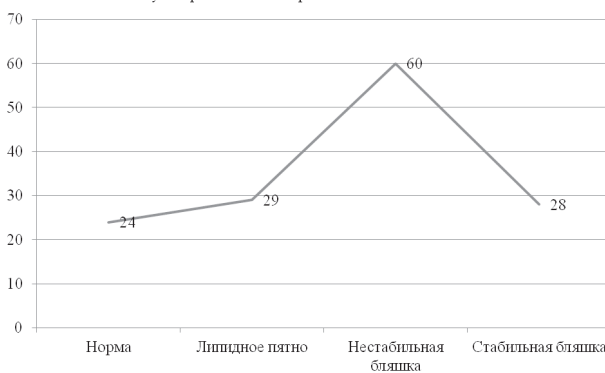


Рис. 3. Уровень мононуклеарных клеток в адвентиции в норме и при атеросклеротических поражениях

ты и макрофаги) играют существенную роль в патогенезе атеросклеротических поражений, а также воспалительных заболеваний пародонта. Бактерии полости рта и их продукты способны активировать систему моноцитов/макрофагов.

Циркулирующие в крови моноциты проникают в сосудистую стенку, где дифференцируются в макрофаги и затем активно пролиферируют в очаге атеросклеротического поражения [18], что может вызывать образования утолщений интимы при развитии атеросклеротических поражений. Полученные данные хорошо согласуются с работами, в которых на морфологическом уровне выявляются крупные инфильтраты, состоящие из мононуклеарных клеток в интиме и подлежащих участков адвентиции в нестабильных бляшках [5–7]. Проведенный сравнительный анализ стабильных и нестабильных атеросклеротических поражений выявил значительное повышение содержания лимфоцитов и макрофагов в интиме, атероматозном ядре и подлежащих участках адвентиции в случаях нестабильных атеросклеротических поражений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что увеличение содержания мононуклеарных клеток в нестабильных атеросклеротических поражениях свидетельствует об участии лимфоцитов и макрофагов в их образовании.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Василенко В.С., Курникова Е.А., Гостимский В.А. и др. Уровни ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО- α у мужчин среднего возраста со стентированными коронарными артериями после повторной реваскуляризации миокарда. Педиатр. 2021; 12(3): 43–50. DOI: 10.17816/PED12343-50.
3. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Создание и применение автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья: опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. СПб.: Коста; 2006.
4. Гостимский В.А., Василенко В.С., Курникова Е.А. и др. Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных артерий. Педиатр. 2021; 12(2): 5–12. DOI: 10.17816/PED1225-12.
5. Пигаревский П.В., Снегова В.А., Назаров П.Г. Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кардиология. 2019; 59(4): 88–91. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10254>.
6. Пигаревский П.С., Снегова В.А., Мальцева С.В., Давыдова Н.Г. Т-лимфоциты и макрофаги в нестабильных атеросклеротических поражениях у человека. Цитокины и воспаление. 2015; 14(2): 84–7.
7. Пигаревский П.В., Яковлева О.Г., Мальцева С.В., Гусева В.А. Роль клеточной пролиферации в атерогенезе и при дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека. Медицинский академический журнал. 2019; 19(2): 7–12. <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>.
8. Щеглов Д.С., Василенко В.С., Авдеева М.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Медицина: теория и практика. 2017; 2(3): 3–7.
9. Chinetti-Gbaguidi G., Colin S., Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2015; 12(1): 10–7. <https://doi.org/10.1038/nrcardio>.
10. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A. et al. Role of Periodontal Infection, Inflammation and Immunity in Atherosclerosis. Curr Probl Cardiol. 2021; 46(3): 100638. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100638>.
11. Gregory A. Roth, George A. Mensah, Valentin Fuster et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk

- Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25): 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
12. Vasilenko V.S., Avdeeva M.V., Shcheglova L.V., Shcheglov D.S. Features of cellular and humoral immunoreactivity in patients with stable angina and their role in the progression of atherosclerotic lesions. *International Journal of Pharmaceutical Research.* 2019; 11(1): 580–5. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.01.078>.
 13. Lesnik P., Haskell C.A., Charo I.F. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{−/−} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest.* 2003; 111(3): 333–40. <https://doi.org/10.1172/JCI15555>.
 14. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77(14): 2751–69. <https://doi.org/1007/s00018-020-03453-7>.
 15. Lin J., Huang D., Xu H. et al. Macrophages: A communication network linking Porphyromonas gingivalis infection and associated systemic diseases. *Front Immunol.* 2022; 27(13): 952040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.952040>.
 16. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. *Annu Rev Pathol.* 2020; 15: 123–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718>.
 17. Park I., Kassiteridi C., Monaco C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease. *Vascular Pharmacology.* 2017; 99: 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.10.005>.
 18. Robbins C.S., Hilgendorf I., Weber G.F. et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med.* 2013; 19(9): 1166–72. <https://doi.org/10.1038/nm.3258>.
 19. Sun X., Gao J., Meng X. et al. Polarized Macrophages in Periodontitis: Characteristics, Function, and Molecular Signaling. *Front Immunol.* 2021; 12: 763334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763334>.
 20. Xu H., Jiang J., Chen W. et al. Vascular Macrophages in Atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2019; 2019: 4354786. <https://doi.org/10.1155/2019>.
 21. Zhang J., Xie M., Huang X. et al. The Effects of Porphyromonas gingivalis on Atherosclerosis-Related Cells. *Front Immunol.* 2021; 12: 766560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766560>.
 22. Zhu X., Huang H., Zhao L. PAMPs and DAMPs as the Bridge Between Periodontitis and Atherosclerosis: The Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2022; 10: 856118. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.856118>.
 23. Vasilenko V.S., Kurnikova E.A., Gostimskij V.A. i dr. Urovni IL-4, IL-8 i FNO- α u muzhchin srednego vozrasta so stentirovannymi koronarnymi arteriyami posle povtornoj revaskulyarizatsii miokarda [Levels of IL-4, IL-8 and TNF- α in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization]. *Pediatr.* 2021; 12(3): 43–50. DOI: 10.17816/PED12343-50. (in Russian).
 24. Voroncov I.M., Shapovalov V.V., Sherstyuk Yu.M. Zdorov'e. Sozdanie i primeneniye avtomatizirovannykh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchej diagnostiki narushenij zdorov'ya: opyt razrabotki i obosnovaniye primeneniya avtomatizirovannykh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchej diagnostiki narushenij zdorov'ya [Health. Creation and application of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders: Experience in the development and justification of the use of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders]. Sankt-Peterburg: Kosta Publ.; 2006. (in Russian).
 25. Gostimskij V.A., Vasilenko V.S., Kurnikova E.A. i dr. Citokinovyy status u muzhchin srednego vozrasta s ostrym koronarnym sindromom posle stentirovaniya koronarnykh arteriy [Cytokine status in middle-aged men with acute coronary syndrome after coronary artery stenting]. *Pediatr.* 2021; 12(2): 5–12. DOI: 10.17816/PED1225-12. (in Russian).
 26. Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Nazarov P.G. Macrophages and Their Role in Destabilization of an Atherosclerotic Plaque. *Kardiologiya.* 2019; 59(4): 88–91 <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10254>. (in Russian).
 27. Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Maltseva S.V., Davydova N.G. T-lymphocytes and macrophages in unstable atherosclerotic lesions in humans. *Cytokines and Inflammation.* 2015; 14(2):84-87. (in Russian).
 28. Pigarevsky P.V., Yakovleva O.G., Maltseva S.V., Guseva V.A. The role of cell proliferation in atherogenesis and in the destabilization of atherosclerotic plaque in human. *Medical Academic Journal.* 2019; 19(2): 7–12. <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>. (in Russian).
 29. Shcheglov D.S., Vasilenko V.S., Avdeyeva M.V. Sostoyaniye kletchnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nykh s mul'tifokal'nym ateroskleroticheskim porazheniyem razlichnykh sosudistykh basseynov. [The state of cellular and humoral immunity in patients with multifocal atherosclerotic lesions of various vascular regions]. *Meditisina: teoriya i praktika.* 2017; 2(3): 3–7. (in Russian).
 30. Chinetti-Gbaguidi G., Colin S., Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology.* 2015; 12(1): 10–7. <https://doi.org/10.1038/nrcardio>.
 31. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A. et al. Role of Periodontal Infection, Inflammation and Immunity in Atherosclerosis. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46(3): 100638. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100638>.
 32. Gregory A. Roth, George A. Mensah, Valentin Fuster et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical Laboratory Technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).

- J Am Coll Cardiol. 2020; 76(25): 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
12. Vasilenko V.S., Avdeeva M.V., Shcheglova L.V., Shcheglov D.S. Features of cellular and humoral immune activity in patients with stable angina and their role in the progression of atherosclerotic lesions. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2019; 11(1): 580–5. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.01.078>.
 13. Lesnik P., Haskell C.A., Charo I.F. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{−/−} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest*. 2003; 111(3): 333–40. <https://doi.org/10.1172/JCI15555>.
 14. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77(14): 2751–69. <https://doi.org/1007/s00018-020-03453-7>.
 15. Lin J., Huang D., Xu H. et al. Macrophages: A communication network linking *Porphyromonas gingivalis* infection and associated systemic diseases. *Front Immunol*. 2022; 27(13): 952040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.952040>.
 16. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. *Annu Rev Pathol*. 2020; 15: 123–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718>.
 17. Park I., Kassiteridi C., Monaco C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease. *Vascular Pharmacology*. 2017; 99: 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.10.005>.
 18. Robbins C.S., Hilgendorf I., Weber G.F. et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*. 2013; 19(9): 1166–72. <https://doi.org/10.1038/nm.3258>.
 19. Sun X., Gao J., Meng X. et al. Polarized Macrophages in Periodontitis: Characteristics, Function, and Molecular Signaling. *Front Immunol*. 2021; 12: 763334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763334>.
 20. Xu H., Jiang J., Chen W. et al. Vascular Macrophages in Atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 4354786. <https://doi.org/10.1155/2019>.
 21. Zhang J., Xie M., Huang X. et al. The Effects of *Porphyromonas gingivalis* on Atherosclerosis-Related Cells. *Front Immunol*. 2021; 12: 766560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766560>.
 22. Zhu X., Huang H., Zhao L. PAMPs and DAMPs as the Bridge Between Periodontitis and Atherosclerosis: The Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022; 10: 856118. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.856118>.