

В.К. Казимирко

Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика, Киев

ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Основным фактором патогенеза воспаления при атеросклерозе (Ат) служит появление в интима гемодинамически уязвимых участков артерий депозитов внеклеточного холестерина — эндогенных инородных тел, индуцирующих гранулематоз. Это свойство холестерина подтверждается экспериментально. В качестве аналогов Ат-гранулематоза могут служить другие гранулематозы эндогенных и экзогенных инородных тел (подагра, антракоз, силикоз и т.п.).

Ключевые слова:

холестерин, атеросклероз, воспаление, гранулематоз вокруг депозитов холестерина.

Этапы атерогенеза в значительной мере изучены [3, 8], но целостного оформления концепция атеросклероза (Ат) до сих пор не получила. На ее развитие, на наш взгляд, негативно повлияли: 1) недооценка роли факта отсутствия в лизосомах макрофагов (МФ) ферментов, которые могли бы разрушить углеродную структуру холестерина (ХС); 2) отказ в прошлом от воспалительной концепции Ат и отсутствие внимания к такому разделу патологии человека, как гранулематозные болезни (ГБ); 3) отношение к свободнорадикальной (перекисной) гипотезе Ат — не как предполагаемому процессу, а как реально существующему. В патогенезе Ат, кроме обменных (эндо- и экзогенных) факторов, приводящих к холестеринузу [9], значительное место, безусловно, занимают гемодинамические, гормональные, сосудистые, нервно-психические, наследственные и этнические, но главным причинным фактором Ат является ХС.

ХС КАК ИНОРОДНОЕ ТЕЛО И ФАКТОР ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ ИНТИМЫ

Клетки организма человека не могут разрушить синтезируемое ими холестериновое углеродное кольцо. Фагоцитированный ХС продолжает находиться внутри МФ, пока те остаются живыми. Как инертный материал ХС в клетках напоминает частицы угля [1, 16]. Эфиры ХС (ЭХС) представляют собой капли жидких кристаллов как в цитоплазме клеток, так и внеклеточно. Неэтерифицированный ХС (НЭХС) часто определяют в гранулемах различной этиологии (в том числе атеросклеротической) и очагах некроза в виде удлиненных ромбовидных кристаллов, светящихся в поляризованном свете. Углеродное кольцо ХС стойкое против действия окислителей: он не может удаляться из организма с помощью катаболизма. В клетках тканей человека нет ферментов, которые бы катализировали окисление ХС с разрывом стероидного ядра и которые бы привели к окислению его молекулы до CO_2 и H_2O . Применяемый термин «окисление ХС» подразумевает процессы синтеза из него желчи, стероидных гормонов и витамина D_3 . При этом углеродное кольцо молекулы ХС не разрывается. Исключением служит образование деривата ХС 7-ХС в процессе син-

теза витамина D_3 , сопровождающееся разрывом кольца В. Этот процесс происходит под действием ультрафиолетовых лучей без участия ферментов. В печени ХС окисляется в желчные кислоты, в надпочечниках и плаценте из него образуются кортикоидные гормоны, в тестикулярной ткани и яйцниках — стероидные половые гормоны. В некоторых микроорганизмах находится фермент холестериноксидаза, окисляющий ХС до 4-холестенона. В желчи ХС вместе с желчными кислотами и фосфолипидами (ФЛ) образует растворимые мицеллы. Если концентрация ХС в ней превышает критическую концентрацию солюбилизирующих компонентов, образуется перенасыщенный раствор ХС, из которого он осаждается с образованием конкрементов. Для понимания физических свойств липидов, накапливающихся в интима сосуда, необходимо учитывать, что в водной среде смеси ХС, его эфиров и ФЛ образуют различные зоны, зависящие от соотношения смешиваемых компонентов [12]. При этом жидкокристаллическая фаза ХС нестабильная и переходит в твердокристаллическую. Повышение содержания в липидной смеси ХС (во II–IV зонах) приводит к выпадению его в осадок и кристаллизации. А количественное преобладание ХС в интима сосуда наступает обязательно, поскольку все липиды, кроме него, подвержены разрушению ферментами и резорбции. Следует подчеркнуть, что в какой бы фазе не находилась липидная смесь в интима сосуда, свойства инородного тела ей придает неразрушимый в организме ХС. Накопление липопротеинов, их составных компонентов, продуктов плазмы крови приводит к дезорганизации соединительной ткани (СТ) интимы, а активация МФ вследствие неэффективного фагоцитоза ХС дает начало хроническому продуктивному воспалению.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВОКРУГ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ

А. Роль МФ. Одной из функций МФ является очищение тканей стенки сосуда (субэндотелиального пространства) от чужеродных частиц. Захватывая чужеродный и свой изменившийся, ставший чужеродным, материал, МФ перерабатывают его

с помощью лизосомальных ферментов, выступая как аппарат очищения организма и защиты. В этих случаях фагоцитоз, совершаемый МФ, представляет собой частный случай эндоцитоза с участием рецепторов-скавенджеров. При АТ экспрессируются и могут участвовать в формировании ксантомных клеток классы семейства фагоцитарных рецепторов А, В, D, Е, F и H [10]. В целом МФ — гетерогенная субпопуляция клеток, различающихся фенотипически и функционально, обладающих различными эффекторными и регуляторными функциями. Они секретируют около 60 биологически активных веществ и являются главными клетками хронического воспаления [5, 11, 23].

Б. Сущность гранулематоза вокруг инородных тел. Гранулема вокруг инородных тел — форма клеточной реакции, предназначенная для избавления организма от чужеродных начал. Это очаг, сформированный вокруг поврежденного участка ткани, где происходит размножение, дифференцировка, трансформация и кооперация клеток гематогенного и гистиогенного происхождения. Основным ее клеточным компонентом являются моноциты (МЦ)/МФ. Формирование гранулемы в значительной мере саморегулирующийся процесс: деление клеток в ней регулируется цитокинами, выделяемыми МФ [20, 22–24]. Для развития гранулем необходимы три условия: 1) наличие веществ, способных стимулировать созревание МФ; 2) стойкость раздражителя по отношению к фагоцитам; 3) высокая местная концентрация раздражителя [22]. *Главное условие, определяющее развитие гранулематоза — это стойкость раздражителя по отношению к фагоцитам.* В целом гранулема отражает несостоятельность или невозможность фагоцитоза, она существует, пока живет раздражитель. Он может находиться в виде частиц, коллоида, жидкости, которые не подвергаются полной деградации МФ, привлекаемыми в очаг воспаления. Таким раздражителем в СТ сосудистой стенки является *внеклеточный ХС*. Он появляется уже на стадии липидных полосок, и в таких случаях над липидными очагами наблюдается небольшое поверхностное разрастание СТ [7] как следствие дебюта воспаления. *Таким образом, определяющее значение для развития атеросклеротического гранулематоза (Ат-гранулематоза) имеет присутствующий в липидных очагах ХС, нерасщепляющийся в лизосомах МФ.* Верность этой позиции подтверждается развитием Ат: 1) у людей с избыточным образованием в организме *холестанола*, 2) при усиленном всасывании *β-ситостерола, кампестерола, стигмастерола* и 3) длительном приеме детьми *витамина D* в высоких дозах: все эти вещества имеют прочное углеродное ядро ХС.

В. Ат-гранулематоз. Начало атерогенезу дает гемодинамический фактор как причина повреждения (речь не идет о структурном повреждении) эндотелия артерии, повышения его проницаемости [6]. Роль этого фактора возрастает при высоком уровне в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и низким липопротеинов высокой плот-

ности (ЛПВП), особенно в условиях артериальной гипертензии. В гидродинамически уязвимых участках эндотелий не служит эффективным барьером для циркулирующих в крови субстанций. Задерживающиеся и накапливающиеся в СТ интимы сосудов частицы (молекулы-транспортеры) ЛПНП подвергаются действию тканевых ферментов, ферментов и активных форм кислорода (АФК), секретируемых во внеклеточное пространство активированными МФ. Поврежденные структурно (модифицированные) частицы липопротеинов активно фагоцитируются МЦ, привлеченными и трансформированными в МФ. ХС накапливается в МФ в больших количествах, и капли его эфиров в цитоплазме придают им характерный пенный вид. Все компоненты ЛПНП разрушаются в пенных клетках/МФ ферментами лизосом за исключением ХС: в них нет ферментов для каких-либо превращений ХС, кроме этерификации. В конечном счете клетки погибают, а ХС оказывается в межклеточном пространстве, становясь неразрушимым чужеродным телом. Пенные клетки содержат преимущественно ЭХС, количество которых в более чем 100 раз превышает таковое в МЦ/МФ и гладкомышечных клетках (ГМК) [7]. При электронной микроскопии в них определяют и кристаллы моногидрата ХС. «Излившийся» и ставший чужеродным телом для окружающей ткани ХС пытаются безуспешно разрушить МФ. Их атака на липидный очаг с момента его появления является началом воспаления. Они захватывают ХС и активируются, выделяют хемокины для привлечения новых МФ, лимфоцитов (ЛФ). На внеклеточный ХС МФ реагируют точно так же, как и на кристаллы мочевого, щавелевой кислоты, дигидрата пирофосфата Са (ДПФК), основного фосфата Са (ОФК), угля, силиката Na и многих других [1, 13]. Все они раздражают ткань, для которой являются чужеродными. Как нами отмечено, фагоциты посредством скавенджер-рецепторов активно заглатывают поврежденные ЛПНП, компоненты липидного очага и переполняются ими. Аналогичным образом переполняются МФ в легких при пневмокониозах частицами угля, кремния и др. [13]. Переполненные ХС МФ, распадаясь и изливая свое неразрушимое содержимое во внеклеточное пространство, из защитников и чистильщиков превращаются во вредителей. Липидный очаг — своеобразная мусорная свалка жиров, липидов, белков — все увеличивается. Организм воспринимает его как инородное тело, но удалить его не в состоянии из-за преобладающего количества неразрушимого ХС. Остается только изолировать от здоровых тканей, что и осуществляет команда клеток под управлением МФ. Они накрывают очаг соединительнотканной капсулой и тем самым завершают процесс формирования гранулемы (бляшки). Ферменты, выделяемые МФ, нередко разрушают края капсулы, и она разрывается, образуя язву, для закрытия которой включается (через посредство тканевого фактора) механизм тромбообразования. Необходимо подчеркнуть, что отличительной особенностью липидных очагов как эндогенных инородных тел, вокруг ко-

торых развивается воспаление, является наличие в них как жидких элементов (в основном ЭХС), так и твердых (НЭХС). Остальные компоненты (ФЛ, триглицериды, жирные кислоты, белки), поступающие в интиму в составе ЛПНП, подвергаются в дальнейшем разрушению и резорбции ферментами.

Вместе с липидами из разрушенных пенистых клеток/МФ в окружающую ткань вытекают лизосомальные ферменты, вызывающие распад и некроз тканей, воспаление. Повреждают ткани, окружающие липидный очаг, и АФК. В число лизосомальных ферментов входит фосфолипаза А, липазы, протеазы. МФ посредством цитокинов мобилизуют (рекрутируют) в очаг другие клетки, в том числе ГМК и фибробласты (ФБ), продуцирующие СТ, окружающую липидные депозиты, изолируют их от окружающей ткани. Они способны секретировать (клеточная дефекация, или регургитация) комплекс веществ, модулирующих свойства других соединительнотканых клеток [11]. Прилипание фагоцитов к объектам фагоцитоза вызывает метаболические изменения, известные как активация фагоцитов. Она сопровождается метаболическим взрывом, экзоцитозом с высвобождением медиаторов воспаления, выделением интерлейкинов (ИЛ)-1 и -6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , активаторов фибринолиза, синтезом арахидоновых активаторов воспаления, выработкой активных кислородных радикалов и лейкокининов [14, 15, 17–20]. МФ продуцируют ИЛ-1, -6, -8, -12, -18, интерферон (IFN)- α , IFN- β , MCP-1, трансформирующий фактор роста (TGF)- β , фактор роста ФБ (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор, тормозящий миграцию макрофагов (MIF) (таблица). Они выделяют лизосомальные протеиназы, дезоксирибонуклеазы, липазы, коллагеназу, эластазу, миелопероксидазу, лизоцим, активатор плазминогена, ЛФ-стимулирующие факторы, колониестимулирующий фактор, ингибиторы синтеза ДНК, цитотоксины — H_2O_2 , супероксидный анион, синглетный кислород, нитрооксид; факторы естественной резистентности (компоненты комплемента C1-C5, IFN, пирогены, катионные белки). МФ также секретируют цАМФ, простагландины (ПГ) E_1 , лейкотриены, факторы В и Д, пропердин, фибронектин, хондроитин сульфат, трансферрин, транскобаламин, авидин, витамин D_3 , апопротеины липопротеинов, фибронектин, α_2 -макроглобулин, С-реактивный белок, α_1 -антитрипсин, факторы усиления фиброгенеза и роста капилляров в гранулемах и очагах репарации. В окружающую среду МФ выделяют кислую фосфатазу, β -глюкуронидазу, арилсульфатазу, катепсины. Они секретируют проколлагеназу, коллагеназу, эластазу. (В воспалительных гранулемах активированные МФ являются основным источником коллагеназ.) В результате деградации коллагена образуются факторы, усиливающие хемотаксис МЦ в очаг хронического воспаления. Активированные МФ вовлекают все новые и новые порции МЦ из крови. Это происходит благодаря секреции факторов, усиливающих моноцитопозез в костном мозгу. Новые порции МЦ/МФ рекрутируются также

под влиянием фрагментов разрушаемого коллагена. МФ являются источником стимуляторов пролиферации и биосинтетической активности ФБ. Они и сами могут пролиферировать в очагах воспаления [5, 14, 15, 17–20].

Таким образом, появление внеклеточного ХС, неэффективный фагоцитоз его МФ являются причиной их активации и начала воспаления. МФ оказывают широкий спектр воздействий, начиная с иницирующих сигналов другим клеткам, разрушения тканей в очагах воспаления до восстановления (репарации). Активированные МФ секретируют в окружающую среду сигнальные и продуцируют повреждающие вещества, а также несколько факторов роста (см. таблицу), оказывающих митогенное действие на ГМК, вызывающих их миграцию в интиму, стимулирующих пролиферацию и образование СТ. Сократительный тип ГМК сменяется на синтетический; они, а также ФБ (их количество в СТ интимы небольшое) синтезируют коллаген, эластин, протеогликаны — компоненты матрикса. Внеклеточные депозиты обволакиваются СТ, формируются гранулемы, содержащие большое количество пенистых клеток/МФ, ГМК, ФБ, Т-ЛФ. Роль в этом воспалении МФ исключительно важна. В Ат-воспалении можно различить три классические фазы: альтерацию, экссудацию, пролиферацию. Альтерация представляет собой повреждающее действие инородных тел на СТ интимы. Экссудация включает маргинацию, эмиграцию лейкоцитов (в основном МЦ), хемотаксис и фагоцитоз. Маркером ранней экссудативной фазы является повышенная активность липопероксидазы и лизосомальных гидролаз МФ. Цитотоксические медиаторы, в частности АФК, лизосомальные гидролазы действуют как внутри МФ (в фаголизосомах), так и снаружи вследствие экзоцитоза, дегрануляции и разрушения клеток. На процессы экссудации и пролиферации влияют медиаторы арахидонового каскада. Важнейшими гуморальными агентами вторичной альтерации при Ат-воспалении служат: 1) АФК, освобождаемые при гибели клеток и при экзоцитозе из МФ; 2) оксид азота; 3) конечные продукты активации комплемента — C5–C9, способные нарушать целостность мембран, клеток; 4) гидролитические ферменты лизосом МФ (нейтральные и кислые протеазы, липазы, гликозидазы, фосфолипазы и др.), освобождаемые при гибели клеток и экзоцитозе; 5) ФНО- α . Для альтерации межклеточного вещества СТ в сосудистой стенке при Ат характерно развитие мукоидного и фибриноидного набухания, фибриноидного некроза [17–20]. Повышение сосудистой проницаемости в участках очагов отложения липидов и воспаления происходит под влиянием гистамина, кининов, ПГ, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов (ФАТ), химазы, фрагментов комплемента. В этот период в эти участки поступает плазма крови, ее белки, клетки крови. Факт большей проницаемости сосудов в очагах воспаления подтвержден опытами с внутривенным введением коллоидных и других водорастворимых красок. Проницаемость сосудов

повышают лизосомальные ферменты МФ, лизируя гликозаминогликаны и белки базальных мембран и основного вещества. Само понятие «сосудистая проницаемость» включает, кроме механического феномена, активный транспорт, диффузию и фильтрацию. Пролиферация в очагах воспаления включает действие противовоспалительных медиаторов, активацию ГМК, ФБ, фиброплазию, ангиогенез и репарацию. Она наблюдается в начальный период (пролиферируют МФ, ГМК, ФБ) на периферии очага и активизируется по мере действия противовоспалительных медиаторов. Пролиферация клеток происходит в атеросклеротических гранулемах все время [7]. При этом размножаются МФ, ГМК, ФБ, эндотелиальные клетки (ЭК). МФ с помощью медиаторов поддерживают пролиферацию клеток, биосинтез элементов основного вещества СТ в гранулеме [17–20]. Пролиферация в данном случае — это средство для достижения восстановления разрушений, причиненных инородным телом (ХС) и защитными процессами. Отметим, что именно защитные процессы при Ат-воспалении приводят к нарушению кровотока и ишемии органов — сердца, мозга, нижних конечностей и т.п. При Ат-воспалении, развивающемся в сосудистой стенке рядом с током крови, в ходе восстановления происходит замещение утраченных элементов интимы и частично медиа соединительной рубцовой тканью. Системное действие медиаторов воспаления при Ат не ощущается из-за низкой интенсивности этого процесса и малых масштабов. Кроме того, при Ат-воспалении имеется ярко выраженная его барьерная роль: формирование гранул, капсул вокруг депозитов липидов. Суммарная поверхность очагов воспаления очень мала, а созданные барьеры сдерживают распространение медиаторов.

Если разрезать капсулу Ат-гранулемы, определяется большое количество стерина, остатки эластических и коллагеновых волокон, скопления целевших пенистых клеток, кристаллы моногидрата ХС. Нередко в ней преобладают процессы распада, имеются некротические массы (такие гранулемы называют атеромами). В гомогенной массе липидного ядра выявляют распадающиеся клетки, кристаллы ХС. ХС накапливается в очагах за счет продолжающегося поступления ЛПНП, распада МФ/пенистых клеток и ГМК. Исследования с радиоактивной меткой (^{125}J и ^{14}C) подтверждают, что пенистые клетки главным образом накапливают ХС и его эфиры [7]. При этом ХС, входящий в ядро гранулемы, практически полностью плазменного происхождения. Исследования с использованием радионуклидов (^{123}J , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}Jn) подтверждают накопление в ядре гранулемы ЛПНП. Разрушение ФЛ мембран клеток сопровождается освобождением из них ХС. В этой гомогенной массе снижается содержание ФЛ и ЭХС и повышается содержание свободного ХС. В результате маслоподобное содержимое гранул переходит в плотную фазу, включающую кристаллы моногидрата ХС.

Таким образом, неразрушимый ХС делает липидный очаг инородным телом, которое в резуль-

тате пролиферативного воспаления окружается соединительнотканной оболочкой. Синтезируемые ГМК и ФБ структуры СТ изолируют очаги липидов, содержащие ХС, его кристаллы. Миграция ГМК в интиму происходит под действием PDGF, продуцируемого МФ, ЭК, тромбоцитами. ГМК, имеющие рецепторы для TGF, отвечают на стимуляцию усилением пролиферации и продукции СТ. «Ансамблем» клеток, участвующих в этом пролиферативном гранулематозном процессе, дирижируют МФ (см. таблицу).

В Ат-гранулемах обычно преобладает СТ, липиды (в основном ХС) составляют около 45%. В них, как и в других неиммунных гранулемах, отмечают меньшее по сравнению с иммунными количество ЛФ и плазматических клеток; патогенный агент — ХС, его кристаллы располагаются преимущественно внеклеточно. Эти гранулемы имеют сходные структурные черты с гранулемами инородных тел других этиологий, в том числе с иммунными. Ат-гранулемы у одного и того же человека различаются по количественному составу компонентов — СТ (коллагена, протеогликанов), внутри- и внеклеточных липидов, что зависит от количества поступивших в эти участки интимы ЛПНП, других плазменных компонентов [2]. Точно также, например, при силикозе легких имеют место поражения как в виде узелков (гранул), так и диффузного склеротического процесса в зависимости от количества попавших в ткань легкого частиц кремния. Этим же объясняется и различие «стабильных» и «нестабильных» гранул: в первых количество образовавшейся СТ преобладает над количеством липидов в ядре, во вторых липиды отграничены от кровотока тонкой фиброзной «покрышкой».

АНАЛОГИИ С ДРУГИМИ ГБ

Рассуждая об аналогах Ат-гранулематоза, стоит отметить, что при попадании инородных частиц в организм формирование тканевой реакции зависит не только от химического состава соединений, но и от формы и размеров частиц. Среди патологий человека мы видим ряд гранулематозов вокруг эндогенных и экзогенных инородных тел — подагру, болезнь, вызванную ДПФК и ОФК, оксалоз, антракоз, силикоз и др. [13, 20]. Удивительно, но вне поля зрения исследователей длительные годы оставался тот факт, что «атерома» в стенке сосуда по своей структуре является классической воспалительной гранулемой, претерпевающей такую же эволюцию (ангиогенез, некроз ядра, повреждение капсулы, склерозирование, кальцификацию и т.д.), как и гранулемы самой различной этиологии. Нами уже отмечено, что продуктивное воспаление развивается не только вокруг твердых инородных тел (кристаллов), но и жидких жиров. Примером служат олео-гранулемы, развивающиеся в участках подкожного введения лекарственных веществ, содержащих масла (например камфорное), а также олеогранулемы в легких. Как отмечено выше, в липидных очагах при Ат содержатся не только твердые кристаллы ХС, но и жидкие ЭХС.

Роль некоторых цитокинов, факторов роста в гранулематозе вокруг липидных депозитов в сосудистой стенке

Цитокины	Роль в атеросклеротическом воспалении
Хемокины (хемоаттрактанты-цитокины)	Продуцируются МФ, ЭК, ФБ интимы в ответ на появление в интимае «модифицированных» ЛПНП. Обеспечивают хемотаксис в очаг воспаления всех видов клеток. На МЦ действует белок хемотаксиса МЦ (MCP), воспалительный белок макрофагов (MIP) и др. Привлекают другие МФ и ЛФ в очаг воспаления. Поддерживают неонангиогенез в гранулемах, продукцию коллагенов
Селектины	Это белки, связывающие специфичные углеводы. Определяются на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и ЭК. Обеспечивают контакты между лейкоцитами и ЭК
Интегрины	Экспрессируются лейкоцитами, связываются с молекулами межклеточной адгезии из надсемейства иммуноглобулинов (например с ICAM-1, VCAM-1), а также с компонентами внеклеточного матрикса – фибронектином или ламинином. Обеспечивают трансмиграцию
ФНО- α	Образуется в МЦ, МФ, ЭК, ГМК. Индуцирует образование адгезивных молекул, стимулирует секрецию ИЛ-1 и пролиферацию ГМК. Усиливает миграцию и адгезию МЦ, увеличивает продукцию ими свободных радикалов кислорода, цитолитических факторов, запускает цитокиновый каскад, регулирует апоптоз. Участвует в неонангиогенезе в гранулемах
ИЛ-1	Хемоаттрактант для МФ, в дебюте воспалительной реакции стимулирует выброс ангиогенных факторов клетками моноцитарного происхождения. Наряду с PDGF, ФНО- α способствует миграции и пролиферации ГМК, изменяющих свой фенотип на синтетический, и продуцирующих компоненты СТ. Модулирует активность других клеток. Активирует выработку коллагеназы лизосомами и вызывает пролиферацию ФБ, способствуя формированию гранулем. Повышает синтез ПГ соединительнотканскими клетками. Стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы. Участвует в неонангиогенезе
ФНО- α , ИЛ-1	Это – цитокины раннего воспалительного ответа. Регулируют распознавание, клеточную пролиферацию и накопление клеток в очаге воспаления. Активируют ЭК, стимулируют экспрессию адгезивных молекул для лейкоцитов (межклеточные адгезивные молекулы, E-селектин, P-селектин), продукцию ИЛ-8, пристеночную коагуляцию за счет генерации тканевых факторов, нейтрофильный «дыхательный взрыв», выделение АФК и протеолитических ферментов, фагоцитоз, дегрануляцию. Стимулируют пролиферацию ГМК
ФНО- α , ИЛ-1, -6, -8, белок хемотаксиса макрофагов-1, белок макрофагального воспаления-1	Активируют оседлые клетки воспаления, являются факторами хемотаксиса для клеток мишеней, циркулирующих в крови, и компонентов стромы
PDGF	Секретируется тромбоцитами, ЭК, МФ, ГМК; определяется в атеросклеротических гранулемах (бляшках); является хемоаттрактантом и митогенным для ГМК, вызывает их миграцию в интиму артерии
TGF- β	Синтезируется МФ, ЭК и ФБ, останавливает пролиферацию клеток, действуя на белки, контролирующую клеточный цикл; оказывает противовоспалительный эффект. Проявляет хемотаксическое действие в отношении МФ. Может стимулировать рост клеток. Активирует метаболизм экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, фибронектина) и активность стромальных клеток. Индуцирует экспрессию других факторов роста. Играет роль в прогрессировании склеротических изменений. Модулирует трансформацию ФБ и мио-ФБ
FGF	Продуцируется МФ, ГМК, ЭК; стимулирует пролиферацию этих же клеток, а также ангиогенез в гранулемах. Стимулирует миграцию клеток в места повреждения сосуда, играет важную роль в пролиферативной фазе атерогенеза. Оказывает противовоспалительное и просклеротическое действие
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	Продуцируется МФ, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов, поддерживает неоваскуляризацию. Под его действием ускоряется везикулярный транспорт жидкости через цитоплазму ЭК
Эндотелин-1	Обладает митогенным эффектом на ГМК, ФБ, ЭК, способствует новообразованию сосудов
Оксид азота (NO)	Продуцируется ЭК. Стимулирует ангиогенез. Оказывает выраженный вазодилатирующий эффект, подавляет адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке
Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)	Продуцируется МФ, ГМК, ЭК, клетками печени, стимулирует миграцию и пролиферацию ГМК, синтез ими компонентов внеклеточного матрикса, поглощение ЛПНП макрофагами, хемотаксис, высвобождение провоспалительных цитокинов, формирование сосудистых канальцев в неонангиогенезе. Высокие концентрации IGF-1 и PDGF тормозят апоптоз ГМК
Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	Выявлен в гранулемах-бляшках, стимулирует дифференцировку МФ
MIF	Синтезируется В- и Т-ЛФ; способствует скоплению МФ в очаге воспаления, повышает их фагоцитарную активность и участвует в формировании гранулем
INF- γ	Продуцируется Т-ЛФ, угнетает пролиферацию ГМК, возможно, задерживает рост атеросклеротических гранулем, угнетает экспрессию сквенджер-рецепторов МФ, то есть препятствует образованию пенистых клеток. Обеспечивает регуляцию фагоцитарной активности МФ. Повышает активность внепеченочных рецепторов к ЛПВП, угнетает секрецию липопротеинлипазы МФ
Тканевые ингибиторы металлопротеиназ	Их выделяют МФ и ФБ; подавляют действие литических ферментов

Рассматривать пенистые клетки как главные виновницы атеросклеротического процесса равнозначно тому, что пылевые клетки считать главными виновницами силикоза, а переполненные частицы угля МФ считать виновниками антракоза. Особенностью Ат является то, что для того, чтобы стать инородным телом для СТ стенки сосуда, ХС должен оказаться за пределами клетки — в межклеточном пространстве. Чтобы нативные частицы

ЛПНП были поглощены МФ в большом количестве посредством сквенджер-рецепторов, они должны быть структурно повреждены (модифицированы), то есть должны стать чужеродными для организма. В таком случае они представляют собой объект для фагоцитарной системы. Как при Ат, так и силикозе, антракозе, подагре, болезнях, вызванных ДПФК и ОФК, и других гранулематозах инородных тел события одинаковы: после активации

МФ наблюдается индуцируемая ими пролиферация ФБ (при Ат ГМК и ФБ), синтез коллагена, эластина, протеогликанов, гликопротеидов, направленные на изоляцию отложенных частиц, путем образования фиброзной воспалительной гранулемы соответственно в сосудистой стенке, легких, тканях суставов, почек и т.п.

Следует отметить, что морфологические изменения, возникающие в гранулемах вокруг различных других инородных тел, ни в чем не отличаются [20, 23]. Это касается гранулематоза, как вокруг эндогенных, так и экзогенных инородных тел. Но все же гранулемы, локализующиеся в сосудистой стенке, имеют одну особенность: в синтезе СТ в них преимущественно участвуют ГМК, а в других тканях ее синтез осуществляют ФБ. Необходимо подчеркнуть, что воспаление в сосудах при Ат, будучи гранулематозом вокруг эндогенных инородных тел, является неиммунным [25]. Если бы гранулемы в стенке сосудов соответствовали гормонозаместительной терапии, то в них определялись бы эпителиоидные клетки. В реальности мы выявляем в Ат-гранулемах МФ, располагающиеся вокруг липидного ядра. Это говорит о том, что они — чисто макрофагальные. Как уже отмечено, первичным субстратом, вызывающим морфологические изменения воспалительного характера, присущие Ат, является внеклеточный ХС, а завершающим морфологическим элементом — воспалительная гранулема, именуемая ныне «атеромой, бляшкой».

В свете представленной информации становится ясно, почему антиоксиданты не предупреждают и не тормозят атерогенез (как показали результаты исследований HOPE, HPS, HATS): с их помощью нельзя ни предупредить, ни остановить реакцию МФ на чужеродное тело. Реальным двигателем атерогенеза является прочная, неразрушимая в организме циклическая углеродная структура молекулы внеклеточного ХС. Говоря более точно, гранулематозу (воспалительной инкапсуляции) подвергаются липидные очаги, преимущественно содержащие внеклеточный ХС и представляющие собой инородные тела для СТ интимы артерии (а также для СТ стромы различных органов, что отчетливо выявляется при экспериментальном Ат) [9].

РЕГРЕССИЯ ГРАНУЛЕМ

Регрессия атеросклеротических гранулем очень медленная из-за того, что большая часть ХС находится вне клеток и в кристаллическом состоянии. В эксперименте нормализация ХС в плазме крови приводит к постепенному уменьшению размеров бляшек-гранулем, содержания липидов в них, числа пенистых клеток, сокращению некротической зоны в центре гранулемы, а также к повышению содержания коллагена без возврата к исходному уровню [2, 21]. Стабилизация гранулемообразования наблюдается у экспериментальных животных только в случаях длительных периодов отмены холестериновой диеты. Статинотерапия ограничивает развитие гранулем и редуцирует прогрессирующее их роста.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ГРАНУЛЕМ

В.Г. Гаршин с сотрудниками в 1935 г. в научной работе [4] использовал модель пролиферативного воспаления у кроликов, вызывая развитие у них гранулем путем введения в ткани ХС. На этой модели авторы изучали влияние на воспалительные гранулемы рентгеновского облучения в больших дозах (1800–3600 Р). Они наблюдали угнетение метаплазии МФ, фагоцитоза ими ХС, построения гранулем. Время рассасывания ХС-гранулем при облучении значительно затягивалось.

Таким образом, определяющее значение для развития *локального атеросклеротического гранулематозного воспаления* имеет прочный углеродный скелет циклопентанопергидрофенантрена ХС. Отсутствие ферментов, разрушающих эту углеродную структуру молекулы ХС, его нерастворимость и кристаллизация во внеклеточном пространстве являются причиной раздражения тканей артериальной стенки, инициации в ней МФ продуктивного гранулематозного воспаления. Активированные в результате неэффективного фагоцитоза внеклеточного ХС, МФ продуцируют целый ряд цитокинов и факторов роста, оказывающих митогенное действие на ГМК, вызывая их миграцию в интиму, стимулируют пролиферацию ФБ и образование СТ вокруг липидных депозитов, формирование капсулы гранулемы.

Термины и понятия «бляшка, фиброзная бляшка, атерома» были основаны на старых принципах познания. И традиция использования этих терминов не способствует появлению новых плодотворных рабочих гипотез по проблеме Ат. С учетом современных знаний за этими терминами лежит воспаление в стенке сосудов — гранулематоз вокруг эндогенных инородных тел — липидных депозитов, преимущественно содержащих ХС.

ВЫВОДЫ

1. Причиной очагового пролиферативного гранулематозного воспаления при Ат является появление в интиме гемодинамически уязвимых участков артерий эндогенных инородных тел — депозитов внеклеточного ХС. Подобное действие оказывают и другие вещества, имеющие прочное углеродное холестеринное ядро.

2. В качестве аналогов Ат-гранулематоза можно рассматривать другие гранулематозы эндогенных и экзогенных инородных тел (подагру, антракоз, силикоз и др.). При всех воспалительных гранулемах вокруг инородных тел, включая Ат, характеристики их построения, участия цитокинов, факторов роста однотипны.

3. Локализация Ат-гранулем в стенке сосудов обуславливает специфические осложнения: кровоизлияния в гранулему, формирование аневризмы, разрыв сосуда, кровотечение, некроз ядра с повреждением капсулы и формированием тромба.

4. Ат-гранулемы вокруг депозитов ХС — это неиммунные простые макрофагальные гранулемы.

Перспективы: научные исследования необходимо направить на разработку вариантов антицитокиновой терапии Ат и поиск методов резорбции ХС из сосудистой стенки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Адо А.Д.** (1961) Патофизиология фагоцитов. Медгиз, Москва, 295 с.
2. **Аничков Н.Н.** (1947) Сосуды. В кн.: Частная патологическая анатомия. Вып. 2. Сердце и сосуды. Медгиз, Москва, Ленинград, с. 350.
3. **Бхаттачарий Г., Либби П.** (2003) Атеросклероз. В кн.: Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Л. Лилли (ред.). Пер. с англ. БИНОМ, Лаборатория знаний, Москва, с. 137.
4. **Гаршин В.Г., Большакова М.М., Осинская В.В.** (1935) Об изменениях вызываемых рентгеновскими лучами в воспалительных очагах. Вопросы рентгенологии, 14: 371.
5. **Дамианов И.** (2006) Секреты патологии. Е.А. Коган (Пер. с англ.). Медицинское информационное агентство, Москва, с. 44.
6. **Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У.** (1981) Механика кровообращения (Пер. с англ.) Мир, Москва, 624 с.
7. **Климов А.Н.** (1987). Атеросклероз. В кн.: Превентивная кардиология: Руководство. Под ред. Г.И. Косицкого. Медицина, Москва, 512 с.
8. **Лилли Л. (ред.)** (2003) Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Бином-Лаборатория знаний, Москва, 598 с.
9. **Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М.** (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.
10. **Кроненберг М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р.** (2010) Ожирение и нарушения липидного обмена (Пер. с англ.) Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Рид Элсивер, Москва, 264 с.
11. **Маянский А.Н., Маянский Д.Н.** (1983) Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Наука, Новосибирск, 254 с.
12. **Мусил Я.** (1985) Основы биохимии патологических процессов (Пер. с чешск.) Медицина, Москва, 432 с.
13. **Мухин Н.А.** (ред.) (2007) Интестинальные болезни легких: Практ. руководство. Литтерра, Москва, 432 с.
14. **Пауков В.С., Кауфман О.Я.** (1995) Стадии воспаления. Формы воспаления. В кн.: Воспаление: Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Медицина, Москва, с. 176–199.
15. **Пауков В.С., Серов В.В.** (1995) Сущность воспаления, его место в биологии и медицине. В кн.: Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Медицина, Москва, с. 30–35.
16. **Поликар А., Бесси М.** (1970) Элементы патологии клетки. Мир, Москва, 348 с.
17. **Серов В.В.** (1998) Воспаление. В кн.: Патологическая анатомия. Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. Медицина, Москва, с. 146.
18. **Серов В.В., Пауков В.С. (ред.)** (1995) Воспаление. Медицина, Москва, 640 с.
19. **Серов В.В., Шехтер А.Б.** (1981) Соединительная ткань (Функциональная морфология и общая патология). Медицина, Москва, 312 с.
20. **Струков А.И., Кауфман О.Я.** (1989) Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Медицина, Москва, 179 с.
21. **Томпсон Г.Р.** (1991) Руководство по гиперлипидемии. MSD, 255 с.
22. **Чернух А.М.** (1979) Воспаление. Медицина, Москва, 448 с.
23. **Шехтер А.Б., Серов В.В.** (1995) Воспаление и регенерация. В кн.: Воспаление: Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Медицина, Москва, с. 200.
24. **Adams D.O.** (1983) The Biology of the granuloma. Pathology of granuloma. Ed. H. Joachim. New York, p. 1–20.
25. **Epstein W.L.** (1980) Foreign body granulomas. Basic and clinical aspects granulomatous diseases. Ed. D.L., Boros T. Yochida. New York, p. 133–148.

ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

В.К. Казимирко

Резюме. Основним чинником патогенезу запалення в судинах при атеросклерозі (АТ) є поява в гемодинамічно вразливих ділянках артерій ендогенних чужорідних тіл — депозитів позаклітинного холестерину, що індукують гранулематоз. Ця особливість холестерину підтверджується експериментально. Аналогами Ат-гранулематозу можна вважати інші гранулематози ендогенних та екзогенних чужорідних тіл (подагру, антракоз, силікоз тощо).

Ключові слова: холестерин, атеросклероз, запалення, гранулематоз навколо депозитів холестерину.

PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROTIC INFLAMMATION

V.K. Kazymyrko

Summary. The main factor in the pathogenesis of inflammation in atherosclerosis is appearance in the intima of the arteries vulnerable areas hemodynamically extracellular deposits of cholesterol — endogenous foreign bodies, inducing granulomatosis. This property of cholesterol is confirmed by experimental. As analogues of atherosclerotic granulomatosis can serve other endogenous and exogenous foreign bodies (gout, anthracosis, silicosis, etc.).

Key words: cholesterol, atherosclerosis, inflammation, granulomatosis around cholesterol deposits.

Адрес для переписки:

Казимирко Виталий Казимирович
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика