

В.К. Казимирко

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

## УНИТАРНАЯ ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА

*В работе представлена унитарная теория патогенеза атеросклероза как общей стромально-сосудистой жировой дистрофии (липидоза, холестериноза), осложняющейся внеклеточным отложением в межклеточной ткани внутренней оболочки артерий очагов липидов с преобладающим в них холестерином и развитием хронического продуктивного гранулематозного воспаления — гранулематоза вокруг этих эндогенных инородных тел.*

**Ключевые слова:** жировая дистрофия, холестерин, атеросклероз, гранулематоз вокруг эндогенных инородных тел.

Несмотря на то что этапы атерогенеза в значительной мере изучены, целостного оформления концепция патогенеза атеросклероза (АТ) до сих пор не получила. В последние годы произошел возврат к воспалительной концепции болезни, но до сих пор оставалась неясной причина и сущность воспалительного процесса в интима артерий.

На наш взгляд, для того чтобы прийти к целостному представлению о патогенезе АТ, следует учесть ряд фактов. Первый из них состоит в том, что генетически детерминированный характер обмена холестерина (ХС) в организме человека построен на балансе между его поступлением + синтезом и выведением из организма [8]. В стационарном состоянии суммарное количество ХС, поступающего в кишечник с пищей, и ХС, синтезированного в тканях, равно суммарному количеству экскретуемого ХС и желчных кислот. Баланс, представляющийся как разность между прибылью и убылью ХС в организме, может быть равным нулю, положительным или отрицательным. Если нарушен баланс между поступлением ХС с пищей и его синтезом в организме, с одной стороны, и выведением желчных кислот и ХС — с другой, то концентрация ХС в тканях и крови изменяется [8]. При повышении концентрации ХС в крови увеличивается вероятность заболевания АТ и желчнокаменной болезнью. Положительный баланс ХС сопровождается его инфильтрацией в соединительную ткань (СТ) интимы артерий и стромы различных органов — развитием стромально-сосудистой жировой дистрофии [2, 16]. Учитывая тот факт, что ХС транспортируется и поступает в клетки в составе частиц липопротеинов (ЛП), эту дистрофию также называют липидно-белковой, именуют и холестеринозом [6]. Выделяемые патологами стромально-сосудистые жировые дистрофии (липидозы) возникают при нарушении обмена нейтральных жиров и ХС и его эфиров (ЭХС) [16]. Следствием нарушения обмена ХС и ЭХС является АТ с его главным проявлением — отложением ХС в стенках крупных и средних артерий эластического и мышечно-эластического типов. Атеросклеротические изменения начинаются с появления липидных пятен и полосок. В дальнейшем на их месте образуются узелки, именуемые атеросклеротическими бляшками, атеромами, при раз-

резе которых выдавливается желтая кашица, состоящая почти целиком из ЭХС. Условием отложения ХС является не только положительный баланс ХС с развитием липидоза, но и нарушение барьера проницаемости эндотелия в гемодинамически уязвимых местах артерий. В этих местах стенку артерий инфильтрируют компоненты крови, в том числе ЛП. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) распадаются в интима на нерастворимые липиды, включая ХС и ЭХС. Этот чужеродный для ткани интимы материал поглощается макрофагами (МФ) через посредство скавенджер-рецепторов. Все составные вещества фагоцитированных частиц ЛПНП разрушаются в МФ ферментами их лизосом, за исключением ХС: в этих клетках нет ферментов для каких-либо превращений ХС, кроме эстерификации. ХС накапливается в межклеточном веществе интимы в результате распада проникших ЛПНП и гибели образовавшихся пенистых клеток (первый процесс подтверждается с помощью световой и электронной микроскопии, специфической окраски суданом III по Гольдману и является основным, образование пенистых клеток — явление вторичное [1]). Процесс накопления внеклеточных липидов в интима медленный: заметные их депозиты отмечаются на третьей декаде жизни. Значительное ядро внеклеточных липидов появляется к середине третьей декады жизни. В конечном счете в межклеточном пространстве интимы сосудов формируются чужеродные (инородные) для этой ткани тела — очаги отложившихся липидов. В силу нерастворимости, неразрушимости ХС, незавершенности фагоцитоза, МФ переполняются им и разрушаются, в межклеточное пространство изливаются гидролитические ферменты лизосом, поступают активные формы кислорода, в очагах развивается воспаление. Активированные МФ через посредство выделяемых цитокинов [тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1, фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$ ] вызывают миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), фибробластов, которые продуцируют элементы СТ и изолируют липидные очаги. Между отложениями липидов в стенке и ЛП крови наблюдается двухсторонний обмен ХС. При положитель-

ном балансе (избытке ХС, гиперхолестеринемии) преобладает поток ХС в стенку артерий и, наоборот, при низкохолестериневой диете, повышении экскреции ХС, ингибировании его синтеза, приемом удалении из крови усиливается обратный ток ХС.

Дистрофия — патологический процесс, в основе которого лежат нарушения тканевого (клеточного) метаболизма, приводящие к структурным изменениям. Поэтому ее рассматривают как один из видов повреждения [16]. При дистрофии в клетке и/или межклеточном веществе вследствие нарушения ферментативных процессов накапливаются различные продукты обмена, которые характеризуются количественными или качественными изменениями. Среди механизмов, приводящих к развитию характерных для дистрофий изменений, патологи различают инфильтрацию, декомпозицию (фанероз), извращенный синтез и трансформацию [16]. Механизмом, который приводит к развитию рассматриваемой нами дистрофии (липидоза, холестериноза), является инфильтрация. Инфильтрация — это чрезмерное проникновение продуктов обмена из крови и лимфы в клетки или внеклеточное вещество с последовательным их накоплением, что связано с недостаточностью ферментативных систем, которые метаболизируют эти продукты. В экспериментальных работах показан переход ЛП из кровяного русла в интиму артерий [1, 3]; изучены молекулярные механизмы (эндоцитоз, пиноцитоз) этого процесса. Морфология данной дистрофии отражает накопление ХС (ЛПНП) в межклеточном веществе и клетках интимы, нередко и в среднем слое артерий. Следует отметить, что в очагах локального поражения сосудов при АТ имеют место проявления также стромально-сосудистого диспротеиноза в виде мукоидного, фибриноидного набухания и гиалиноза как следствия плазматического просачивания, некроза и склероза [1, 4, 16]. В соответствии с классификацией дистрофий [16] применительно к АТ можно заключить, что речь идет об общей по распространенности процессе стромально-сосудистой жировой дистрофии приобретенного или наследственного происхождения. К причинам развития рассматриваемой дистрофии, прежде всего, относятся вышеназванные особенности обмена ХС в организме человека и отсутствие в лизосомах МФ ферментов, которые могли бы разрушить углеводородную структуру молекулы ХС. Превышение количества ХС, необходимого для каждого конкретного организма (для построения мембран, образования желчных кислот, синтеза стероидных гормонов, витамина D<sub>3</sub>), повышает вероятность развития АТ. Нарушения липидного обмена в организме человека реализуются через генетические механизмы. Известно, что самым распространенным нарушением обмена веществ является гиперлипотеинемия (ГЛП): в отдельных популяциях она наблюдается у 10–25% индивидов. Рассматриваемая дистрофия становится следствием первичной ГЛП IIa, IIb, III, IV, V типа, а также вторичной ГЛП у больных с различными заболеваниями и состояниями, из которых наибольшее значение имеют

сахарный диабет (СД), гипотиреоз, болезнь Иценко — Кушинга, подагра, обструктивные заболевания печени (синдром холестаза), нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, злоупотребление алкоголем, лечение кортикостероидами, блокаторами бета-адренорецепторов, гестагенами, диуретиками, влияние токсических веществ. При указанных заболеваниях и состояниях имеет место повышение в крови содержания ЛПНП и/или липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и/или снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Вероятность заболевания АТ тем выше, чем больше соотношение концентраций ЛПНП + ЛПОНП и ЛПВП. Уменьшение дренажа ХС из периферических тканей в результате снижения содержания ЛПВП и развитие липидоза наблюдается при СД, ожирении, гиподинамии, стрессе; в пубертатный и в менопаузальный период; при гипертриглицеридемии, табакокурении, уремии; при лечении анаболическими стероидами, блокаторами бета-адренорецепторов, гестагенами; при применении противозачаточных средств. Наиболее выраженные проявления липидоза характерны для ГЛП IIa, IIb, III типа, но его умеренное развитие с осложнением в виде АТ имеет место и при IV и V типе, сопровождающемся повышением уровня в крови ЛПОНП. К развитию дистрофии и АТ приводят мутации генов рецепторов к ЛПНП, генов апо-В, апо-А1, апо-С3, апо-Е. Уровень ЛП в крови зависит от сочетанного действия генов липопротеинлипазы, лецитин-холестерин-ацилтрансферазы и других ферментов. Перечисленные гены имеют множество аллелей, в результате этого генетическая вариация концентраций ЛП у людей имеет очень широкий характер. Более того, многие экзогенные воздействия меняют концентрацию ЛП в рамках генетически обусловленных норм. Риск развития АТ увеличивается пропорционально к повышению ХС ЛПНП, имеется положительная корреляция между его уровнем и распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС), прослеживается *количественная зависимость* между уровнем ХС и заболеваемостью ИБС. Результаты Фремингемских исследований свидетельствуют, что при высоком уровне ХС в крови ИБС развивается в 4 раза чаще, чем при низком. Наоборот, снижение ХС на 1% приводит к снижению риска развития проявлений и выраженности ИБС на 2%. Проникновению ХС во внутреннюю стенку сосудов способствует гемодинамический фактор, повышение артериального давления. Для баланса скоростей притока и оттока ХС в сосудистой стенке (и строме органов) важным является сохранение соотношения, когда около 70% ХС в плазме крови циркулирует в составе ЛПНП и ЛПОНП, а 30% — в составе ЛПВП. Для накопления ЛП в интиме сосудов и строме органов значение имеют размеры и плотность этих частиц. В целом характер морфогенеза при АТ, фаза его прогрессирования определяются количеством отложившегося внеклеточного ХС в том или ином месте межклеточной ткани интимы сосудов.

Основным фактором развития воспаления в стенке сосудов при АТ являются особенности молекулярной структуры ХС: *углеводородный скелет циклопентанпергидрофенантрена ХС не поддается расщеплению в лизосомах МФ человека*. В этих клетках возможно только расщепление ЭХС на свободный (неэстерифицированный) ХС и жирные кислоты. Клетки организма человека способны синтезировать холестеринное кольцо, но не могут его разрушить. Ведущая роль в индукции атеросклеротического воспаления нерастворимой и неразрушаемой МФ циклической углеводородной структуры ХС подтверждается фактом атерогенного действия производных ХС, имеющих его структуру. Этим действием обладают холестеранол, растительные пищевые стеролы ( $\beta$ -ситостерол, кампестерол, стигмастерол). Следует отметить, что растительные стеролы у здорового человека не вызывают развития АТ, поскольку всасываются в минимальных количествах, но они проявляют свою атерогенность у пациентов с семейной  $\beta$ -ситостеролемией, когда всасываются и откладываются в тканях в повышенных количествах. В случае если среди людей, получающих с целью профилактики АТ так называемое функциональное питание, включающее эфиры растительных стеролов, окажутся пациенты с этой генетической патологией, у них будет ускоренно прогрессировать АТ. Атерогенное действие оказывают витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> — производные соответственно эргостерина и 7-дигидрохолестерина. Кроме того, они в высоких дозах могут вызывать некрозы мышц сосудистой стенки, ее кальциноз. Нарушением обмена ХС и ЭХС сопровождается ряд редких генетических нарушений метаболизма стеринов: дефицит печеночной липазы (с накоплением ЛПОНП и липопротеинов промежуточной плотности); недостаточность лизосомной гидролазы ЭХС с нарушением метаболизма ЛПНП (болезнь Вольмана); болезнь накопления ЭХС; церебросухожильный ксантоматоз; церебральный холестериноз; синдромы Тойчлендера и Хэнда — Шюлера — Кричена.

Важным фактором атерогенеза является кристаллическая природа ХС: ЭХС представляют собой жидкие кристаллы, его свободная форма — твердые, легко выявляемые при разрезе бляшек [1, 4, 9]. Выпадению свободного ХС из коллоида в осадок в виде твердых кристаллов способствует расщепление ЭХС на свободный ХС и жирные кислоты, а также повышение в липидных очагах соотношения ХС/фосфолипиды. Наличие отмеченных свойств (нерастворимость, неразрушимость молекулярной структуры ХС в МФ, кристаллическая структура) становится причиной развития хронического продуктивного гранулематозного воспаления — гранулематоза вокруг эндогенных инородных тел. Другими словами: накапливающиеся в интима артерий очаги липидов, содержащие ХС, становятся триггером хронического продуктивного воспаления. Биологический смысл атеросклеротического гранулематозного воспаления состоит в изоляции чужеродных для ткани интимы артерии тел — внеклеточных липидных очагов. В ряду гранулематоз-

ных болезней рядом с АТ находится такой близкий к нему по механизму развития аналог, как подагра, при которой отложения кристаллов урата натрия в тканях становятся причиной развития воспалительных гранулем-тофусов. Гранулематозное воспаление — это локальное хроническое воспаление, вызываемое нерастворимыми или медленно разрушающимися раздражителями и сопровождающееся очаговыми скоплениями МФ или МФ и эпителиоидных клеток с наличием гигантских многоядерных клеток (ГМЯК), лимфоцитов (ЛФ), гранулоцитов или без них [2, 12–15, 18]. Макроскопически гранулема — очаг продуктивного воспаления, имеющий вид плотного узелка. Из его трех форм, развивающихся в организме человека [1] интерстициальное (межуточное); 2) гранулематозное; 3) воспалительные гиперпластические (гиперрегенераторные, полипоидные) разрастания)], хроническое продуктивное гранулематозное воспаление — форма, которая вызывается нерастворимыми или медленно разрушающимися раздражителями и реализуется в системе СТ [10–14]. Гранулематозное воспаление предназначено для избавления организма от инородных тел, которые не подвергаются полной деградации МФ [10–14]. Подчеркнем еще раз, что при АТ такими инородными телами для СТ интимы являются липидные очаги с количественно преобладающим в них ХС. Доминирующим типом клеток при продуктивном гранулематозном воспалении являются активированные МФ, а основным морфологическим субстратом — гранулема (узелок, бугорок по Р. Вирхову) — очаговое скопление клеток моноцитарно-макрофагальной природы. По структуре гранулем различают гранулемы инородных тел и эпителиоидные гранулемы, хотя некоторые гранулемы инородных тел могут содержать небольшое количество эпителиоидных клеток [20]. D.O. Adams [19] выделяет три типа хронической воспалительной макрофагальной реакции на персистирующий раздражитель: 1) хроническое воспаление с диффузной инфильтрацией мононуклеарными фагоцитами; 2) с формированием зрелых макрофагальных гранулем; 3) с формированием эпителиоидно-клеточных гранулем. Развитие гранулем может быть связано с внедрением во внутреннюю среду организма нерастворимых или малорастворимых неорганических и органических частиц (например силиката, талька, угля, минеральных веществ, масел). В классификации гранулем вокруг инородных тел в коже В. Hirsch, W. Johnson [21] отмечены такие эндогенные вещества, как жиры, кристаллы солей мочевой кислоты, кератин, волосы, из экзогенных — минеральные частицы и масла, соли металлов, татуировки, кремний, силикон, тальк, гидроокись алюминия, масла, парафин, шелк, кетгут, синтетические волокна и др. *Следует обратить внимание на то, что к эндогенным факторам, вызывающим развитие воспалительных гранулем, авторы относят труднорастворимые жировые продукты. Важно также отметить, что образование гранулем вокруг инородных тел могут вызывать коллоидные растворы липидов, мыл, липополисахари-*

дов [15]. К гранулемам экзогенных инородных тел относят шовные, вызванные крахмалом, тальком, сульфатом бария, ртутью, частицами сажи, карригенином, органическими и неорганическими веществами (пылью, аэрозолями, дымом и т.д.), лекарствами, татуировкой. В гранулемах МФ и их производные концентрируются вокруг инородных частиц, в них выявляют этот материал. Согласно определению W.L. Epstein [20], гранулемы вокруг инородных тел являются неиммунной реакцией мононуклеарных фагоцитов на нерастворимый эндогенный или экзогенный стимул. Они аналогичны «зрелым макрофагальным гранулемам» по D.O. Adams [19]. В неиммунных гранулемах, образующихся вокруг инородных тел, преобладают механизмы ауторегуляции за счет биологически активных веществ [20]. Согласно данным W.L. Epstein [20], в первый момент реакция на инородное тело носит характер острого воспаления с миграцией не только мононуклеаров, но и нейтрофилов. Но к концу суток в клеточном инфильтрате преобладают моноциты крови, быстро дифференцирующиеся в МФ (такие явления наблюдаются в начале формирования атеросклеротических гранулем). Кроме компактного скопления МФ и/или эпителиоидных клеток, развитие гранулем может сопровождаться рядом дополнительных признаков: 1) инфильтрацией другими клетками — плазматическими, нейтрофильными или эозинофильными гранулоцитами, ЛФ; 2) наличием фибробластов и развитием склероза; 3) развитием деструктивных изменений и некроза.

Таким образом, в ответ на инкорпорацию в межтканевую ткань интимы артерий липидов (преимущественно ЭХС и свободного ХС) развивается хроническое продуктивное (пролиферативное) гранулематозное воспаление, биологический смысл которого состоит в изоляции этих чужеродных для окружающих тканей тел. В возникающем очаге воспаления главную роль играет реакция «чистильщиков» тканей — МФ — на нерастворимый эндогенный стимул. Причиной развития данного патологического процесса является несостоятельность системы моноцитарных фагоцитов: неэффективный фагоцитоз и невозможность разрушить ХС в лизосомах МФ подменяются его изоляцией. В соответствии с рабочей классификацией воспалительных гранулем А.И. Струкова и О.Я. Кауфман [15] по своей сущности локальный атеросклеротический процесс представляет собой хроническое продуктивное гранулематозное воспаление, вызванное эндогенным фактором [5]. Патогенетически атеросклеротические гранулемы — это неиммунные гранулемы, образующиеся вокруг эндогенных инородных тел — очагов липидов в интима артерий, содержащих внеклеточный ХС. Гистологически атеросклеротические бляшки, атеромы — зрелые макрофагальные гранулемы различного размера без ГМЯК и эпителиоидных клеток, с внеклеточно расположенными эндогенными инородными частицами ХС в виде коллоида, аморфного вещества, жидких и твердых кристаллов, с фиброзными изменениями и нередким некрозом в центре [5].

Реальность излагаемой нами концепции атерогенеза подтверждается ежедневной практикой патологоанатомов: при разрезе стенок артерий они определяют одиночные или сливающиеся бугорки, имеющие на разрезе характерное строение гранулем инородных тел. В центре атеросклеротических гранулем присутствуют жидкие кристаллы ЭХС, аморфный и кристаллический свободный ХС. Кроме количественно преобладающего ХС, в липидных ядрах гранулем (или бляшек, атером) содержатся другие компоненты плазмы крови, триглицериды, жирные кислоты, распадающиеся под действием ферментов МФ клетки и ткани интимы, фосфолипиды, белки, Са, мыла, фибрин и др. [1, 4, 9]. Нерастворимое, нередко имеющее кашицеобразный вид, ядро от окружающих тканей изолирует капсула. Типичный характер строения атеросклеротических гранулем подтверждается и наличием в них ряда клеток, привлеченных цитокинами МФ: ГМК, ЛФ, фибробластов, нейтрофилов, плазматических и тучных клеток (в небольшом количестве), которые локализуются по периферии отложений. *Необходимо отметить, что при всех гранулемах вокруг инородных тел, независимо от их этиологии, характер построения, участия цитокинов, факторов роста однотипен [15].* Изначально активация МФ происходит вследствие незавершенного фагоцитоза, а также за счет продуктов распада гранулоцитов, фагоцитировавших чужеродный материал [15]. МФ являются главным источником цитокинов в атеросклеротической гранулеме, они контролируют все стадии гранулемообразования, будучи главным индуктором воспалительного процесса. МФ экспрессируют многочисленные хемокины, провоспалительные цитокины, факторы роста, обеспечивают миграцию и пролиферацию ГМК, фибробластов. Важную роль в атеросклеротических гранулемах играют ЛФ: выделяя фактор, тормозящий миграцию МФ, они способствуют пленению этих клеток в очагах воспаления и формированию гранулем. Все компоненты сформировавшихся атеросклеротических гранулем, за исключением внеклеточных твердых кристаллов ХС, могут из них резорбироваться. Резорбции не поддается также СТ, образованная ГМК, изолирующая отложения липидов.

В качестве примера гранулем, образующихся вокруг эндогенных инородных тел, патологи чаще всего приводят подагру, при которой вокруг отложенных в тканях солей мочевой кислоты развивается гранулематозное воспаление, проявляющееся в виде зрелой макрофагальной гранулемы с наличием ГМЯК. (В атеросклеротических гранулемах бляшках не определяются ни ГМЯК, ни маркеры иммунного механизма гранулемообразования — эпителиоидные клетки). Кроме урата натрия, развитие воспалительных гранулем вызывают эндогенные кристаллы дигидрата пирофосфата Са, основного фосфата Са, оксалатов моно- и дигидрата Са, цистина, отложения в тканях гомотенизиновой кислоты при охронозе и др. Типичную структуру гранулем вокруг инородных тел имеют «узелки» при пневмокони-



озе. Так, при попадании кварцевой пыли в просвет альвеол наблюдается выход МФ и фагоцитированные ими пылевых частиц. МФ интенсивно поглощают эти частицы и превращаются в «пылевые» клетки. «Пылевые» клетки образуются по той же причине, что и «пенистые»: в них накапливается не разрушающийся в лизосомах фагоцитированный материал. МФ/пылевые клетки формируют клеточные скопления вокруг кристаллов, и уже на 10–20-е сутки в таких скоплениях начинается развитие СТ (склероз), и зрелые макрофагальные гранулемы превращаются сначала в клеточно-фиброзные гранулемы, а затем — в фиброзные. Такой же процесс имеет место при антракозе, талькозе, бериллиозе, алюминозе, других пневмокониозах, а также экзогенном аллергическом альвеолите [7].

Важным является тот факт, что внеклеточный ХС как инородное тело для тканей индуцирует продуктивное воспаление и склероз не только в интима сосудов, но и в СТ стромы внутренних органов. У человека он вызывает развитие цирроза печени, холестероза желчного пузыря с полипами, у экспериментальных животных — воспаление и развитие СТ в строме легких, сердца, печени, почек, селезенки, эндокринных органов [17]. Подобные изменения выявляют и при тяжелом течении АТ у людей.

Кроме обменных, гемодинамических и сосудистых факторов, значительную роль в атерогенезе играют гормональные, нервные, наследственные и этнические, действие которых опосредуется, прежде всего, через влияние на обмен жиров и белков. В основе расовых и этнических различий частоты развития липидоза и АТ, кроме особенностей питания и образа жизни, лежат генетические механизмы: разнообразие распространенности АТ в этносах и популяциях определяется полиморфизмом генов, контролирующих липидный обмен, а также частотой их мутаций.

## ВЫВОДЫ

1. Рассмотрение АТ с позиций академических дефиниций показывает, что сущностью унитарной теории патогенеза АТ является общая стромально-сосудистая жировая дистрофия (или липидоз, холестериноз), осложняющаяся образованием в межучастном веществе интимы артерий очагов липидов, преимущественно содержащих нерастворимый, неразрушимый ферментами лизосом МФ внеклеточный ХС, и развитием хронического продуктивного гранулематозного воспаления — гранулематоза вокруг этих эндогенных инородных тел.

2. Атеросклеротические бляшки, атеромы представляют собой воспалительные гранулемы вокруг эндогенных инородных тел — очагов липидов с внеклеточным ХС; гистологически это зрелые макрофагальные гранулемы различного диаметра, нередко сливающиеся; без ГМЯК и эпителиоидных клеток; с фиброзными изменениями, нередко — некрозом в центре. По патогенезу это неиммунные гранулемы.

3. Образование гранулем вокруг введенного в ткани ХС, наблюдаемое в эксперименте, дает воз-

можность изучения влияния на их развитие современных антицитотоксических (биологических) и других препаратов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков Н.Н. (1947) Сосуды. В кн.: Частная патологическая анатомия. Вып. 2. Сердце и сосуды. МЕДГИЗ, Москва, Ленинград, с. 350.
2. Богодаров В.М., Богомолец К.О., Рудницка О.Г., Вербицкий В.В. (2007) Основы патоморфологии. У 2 ч. Ч. 1. Загальна патоморфологія. Атлант ЮЕМСІ, Київ, 198 с.
3. Горев Н.Н. (ред.) (1972) Экспериментальный атеросклероз и возраст. Медицина, Москва, 208 с.
4. Давыдовский И.В. (1958) Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Т. 2, Медгиз, Москва, 689 с.
5. Казимирко В.К., Флегонтова В.В., Гаврилин В.А., Пилькевич Н.Б. (2009) Гранулематозные болезни: Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах. СПД Резников В.С., Луганск, 420 с.
6. Лолухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.
7. Мухин Н.А. (ред.) (2007) Интерстициальные болезни легких: Практ. руковод. Литтерра, Москва, 432 с.
8. Николаев А.Я. (2007) Биологическая химия. Медицинское информационное агентство, Москва, 568 с.
9. Пальцев М.А., Аничков Н.М. (2001) Патологическая анатомия: Учебник. В 2 т. Т. 2. Медицина, Москва, 736 с.
10. 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.
11. Пауков В.С., Серов В.В. (ред.) (1995) Сущность воспаления, его место в биологии и медицине. В кн.: Воспаление. Руководство для врачей. Медицина, Москва, с. 30–35.
12. Серов В.В. (1998) Воспаление. В кн.: Патологическая анатомия. Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. Медицина, Москва, с. 146.
13. Серов В.В., Пауков В.С. (ред.) (1995) Воспаление. Медицина, Москва, 640 с.
14. Серов В.В., Шехтер А.Б. (1981) Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). Медицина, Москва, 312 с.
15. Струков А.И., Кауфман О.Я. (1989) Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Медицина, Москва, 179 с.
16. Струков А.И., Серов В.В. (1999) Патологічна анатомія. Факт, Харків, 864 с.
17. Хмельницкий О.К., Ступина А.С. (1989) Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. Медицина, Москва, 248 с.
18. 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.
19. Adams D.O. (1983) The Biology of the granuloma. In.: Pathology of granuloma. Ed. H. Joachim. New York, 1–20.
20. Epstein W.L. (1980) Foreign body granulomas. In.: Basic and clinical aspects granulomatous diseases. Eds D.L. Boros, T. Yoshida. New York, p. 133–148.
21. Hirsch B.C., Johnson W.C. (1984) Pathology of granulomatous diseases gistiocytic granulomas. Int. J. Derm., 23: 381–389.

## УНІТАРНА ТЕОРІЯ ПАТОГЕНЕЗУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

В.К. Казимирко

**Резюме.** У роботі представлено унітарну теорію патогенезу атеросклерозу як загальної стромально-судинної жирової дистрофії (ліпідозу, холестеринозу), ускладненої позаклітинним відкладенням у проміжній тканині внутрішньої оболонки артерій вогнищ ліпідів із переважаючим у них холестеринном та розвитком хроніч-

ного продуктивного гранулематозного запалення — гранулематозу навколо цих ендогенних чужорідних тіл.

**Ключові слова:** жирова дистрофія, холестерин, атеросклероз, гранулематоз навколо ендогенних чужорідних тіл.

## UNITARY THEORY OF PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

V.K. Kazymyrko

**Summary.** *The work presents a unitary theory of the pathogenesis of atherosclerosis as a common stromal-vascular adipose dystrophy (lipidosis, cholesterolosis) complicated by extracellular deposition in the interstitial tissue of the internal*

*membrane of the arteries of lipid foci with the prevailing cholesterol in them, and the development of chronic productive granulomatous inflammation — granulomatosis around these endogenous foreign bodies.*

**Key words:** adipose dystrophy, cholesterol, atherosclerosis, granulomatosis around endogenous foreign bodies.

### Адрес для переписки:

Казимирко Віталій Казимирович  
04112, Київ, ул. Дорогожицька, 9  
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Ревматоидный артрит (РА): новые причины и терапевтические цели

Подготовил О. Мартышин

РА — хроническое заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной мембраны. Провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа, интерлейкин (IL)-1, -6, -17 и другие медиаторы, приводят к разрушению хрящей и костей. Терапевтические возможности менеджмента РА заключаются в основном в применении моноклональных антител, различных протеинов или антагонистов вышеуказанных цитокинов.

В последние годы выявлены новые цитокины — медиаторы клеточной дифференцировки, воспаления, иммунной патологии и регуляции иммунного ответа. Эти медиаторы воспаления играют важную роль в экспериментальных моделях и развитии РА, включая представителей семейства IL-1 (IL-33, -36, -37, -38), IL-12 (IL-23, -27, -35, -39) и другие цитокины, такие как IL-32 и IL-34.

Итальянские ученые провели обзор исследований, изучив недавно идентифицированные цитокины, их роль в патогенезе РА, а также терапевтический потенциал (публикация 28 ноября 2017 г. в журнале «BMC Rheumatology»).

Семейство IL-1 включает 11 про- и противовоспалительных элементов, хронологически названных соответственно периоду их выявления, начиная с первого представителя семейства IL-1 (IL-1 family member 1 — IL-1F1) и заканчивая IL-1F11, более известных как IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , IL-36Ra, IL-37 и IL-38.

У пациентов с РА более высокие уровни IL-33 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с контрольными заболеваниями (остеоартрит и псориатический артрит). Активность РА напрямую связана с уровнем IL-33 в сыворотке крови. IL-37 и -38 играют противовоспалительную роль при некоторых заболеваниях, а IL-36 оказывает провоспалительное действие и может индуцировать высвобождение других провоспалитель-

ных цитокинов, таких как IL-6, -8, -17, -22, которые, в свою очередь, могут способствовать высвобождению IL-36, создавая замкнутый круг. Однако величина воздействия IL-36 гораздо ниже, нежели IL-1, что свидетельствует о том, что IL-36, вероятно, не является ключевым игроком в развитии РА.

До сих пор не установлено, является ли IL-38 про- или противовоспалительным цитокином, и, по-видимому, его действие зависит от его концентрации. Избыточная экспрессия IL-38 не способствует продуцированию других противовоспалительных цитокинов, но значительно снижает экспрессию IL-10. Уровни IL-38 повышаются в синовиальной мембране и сыворотке крови у пациентов с РА по сравнению со здоровыми лицами, значит, блокада IL-36 может быть оправданной терапевтической целью при РА, и необходимы дальнейшие исследования терапевтического эффекта потенциально противовоспалительного IL-38.

IL-12 и -23 являются строго провоспалительными цитокинами, в то время как IL-27 может играть защитную роль при хронических аутоиммунных воспалительных заболеваниях за счет своей противовоспалительной активности, поэтому необходима идентификация молекул, действующих как агонисты IL-27, что может представлять собой перспективный вариант менеджмента РА. Некоторые ученые указывают на противовоспалительную активность IL-35, а другие — на его провоспалительные свойства.

IL-32 не относится ни к одному из семейств цитокинов из-за отсутствия гомологии с другими хорошо известными цитокинами. IL-32 является плейотропным цитокином и важным звеном врожденных и адаптивных иммунных реакций, участвующих в ряде биологических функций, включая клеточную дифференцировку, стимуляцию про- или противовоспалительных цитокинов и гибель клеток, особенно апоптоз. Более того, этот IL индуцирует другие провоспалительные цитокины и хемокины, такие как ФНО-альфа, IL-1 $\beta$ , -6 и -8.

**Alunno A., Carubbi F., Giacomelli R., Gerli R.** (2017) Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. BMC Rheumatology, 1: 3.