

*В. К. КАЗИМИРКО, Л. Н. ИВАНИЦКАЯ, Т. С. СИЛАНТЬЕВА,
А. Г. ДУБКОВА, В. В. КУТОВОЙ (Киев)*

АТЕРОСКЛЕРОЗ: РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНОВОГО ДИСКОЛЛОИДОЗА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО МЕТАМОРФОЗА ХОЛЕСТЕРИНА В ИНДУКЦИИ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВОКРУГ ЭНДОГЕННЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ В ИНТИМЕ АРТЕРИЙ

Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П. Л. Шупика <revm1@nmapo.edu.ua>

Показана роль липопротеинового дисколлоидоза и физико-химического метаморфоза холестерина в соединительной ткани интимы артерий, а также в индукции локального проявления атеросклероза – гранулематоза вокруг эндогенных инородных тел.

Ключевые слова: атеросклероз; липопротеиновый дисколлоидоз; физико-химический метаморфоз холестерина; гранулематоз, индуцированный эндогенными инородными телами.

Для понимания ранних стадий развития атеросклероза большое значение имеет изучение его морфодинамики. Исследование проводят на объектах, взятых от человека, и на экспериментальном материале. Сопоставление результатов позволяет прийти к правильному пониманию вопросов морфогенеза атеросклероза, без выяснения которого невозможно познание его патогенеза [1]. В целом атеросклероз изучают более 150 лет. Такая длительная эволюция представлений о сущности этого тяжёлого заболевания в немалой степени была обусловлена отсутствием глубокого научного интереса к физико-химическим свойствам холестерина (ХС), процессу липопротеинового дисколлоидоза, их роли в атерогенезе.

Свойства холестерина, обуславливающие его флогогенный и склерогенный эффекты

Холестерин (холестерол) – одноатомный ароматический спирт с молекулярной массой 357 D. В его молекуле ($C_{27}H_{46}O$) имеется полициклическое (стероидное) ядро циклопентанпергидрофенантрена, общее для всех стероидов (рис. 1). ХС не растворяется в воде и тканевой жидкости, но растворяется в органических растворителях – горячем ацетоне, этиловом спирте, диэтиловом эфире, хлороформе, уксусной кислоте, гексане, диоксане, н-изопропанолу, пиридине, а также жирах.

В «растворённом» состоянии ХС находится только в связанном с другими веществами виде: в жёлчи холестерин «растворён» благодаря присутствию жёлчных кислот и фосфолипидов, в частицах липопротеинов – благодаря фосфолипидам. В эксперименте при кормлении кроликов холестерином его растворяют в растительном масле. ХС может быть кристаллизован из водного этанола в виде иглообразных кристаллов безводного холестерина (точка плавления безводной формы холестерина составляет 148 °С). Тот факт, что стероидное ядро молекулы ХС в организме не расщепляется (не катаболизируется) из-за отсутствия необходимых ферментов, дал основание некоторым авторам [5] назвать ХС «орудием убийства» человека. Клетки, в том числе макрофаги (МФ), расщепляют только эфиры ХС на свободный ХС и жирные кислоты. Некоторые ферменты кишечных бактерий могут разрушить боковые цепи молекулы, но её скелет при этом не на-

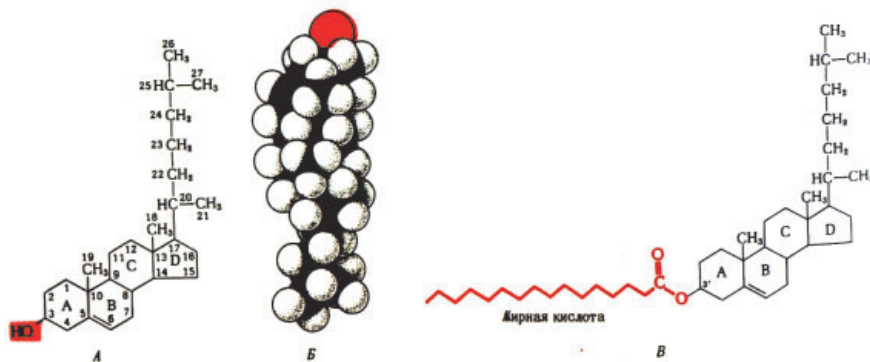


Рис. 1. Структура молекулы холестерина:

A – неэстерифицированный (свободный) холестерин; *B* – модель молекулы холестерина; *B* – эстерифицированный холестерин

рушается. ХС не оказывает повреждающего воздействия на клетки, он может только в них накапливаться в большом количестве, но *внеклеточные отложения ХС становятся для ткани инородным телом*. Клетки способны синтезировать скелет молекулы ХС, но не могут его разрушить. Фагоцитированный макрофагами ХС ими не переваривается, накапливается и остаётся внутри клетки вплоть до её разрушения. Его сравнивают с поведением такого инертного безвредного для цитоплазмы клетки вещества как уголь [11, 12]. И именно стойкость молекулы ХС, неспособность разрушаться, тенденция к накоплению в клетке определяют его роль в развитии атеросклероза. Формирующиеся депозиты внеклеточного ХС дают начало образованию воспалительных макрофагальных гранулём: устранить ХС из сосудистой стенки макрофаги не способны и организуют изоляцию его депозитов от окружающих тканей соединительнотканной капсулой. Активизация макрофагов в результате незавершенного фагоцитоза ХС, продукция ими цитокинов, затем выход лизосомальных ферментов из поврежденной клетки сопровождаются «рекрутированием» других клеток и началом воспаления. Выраженность воспаления и сопровождающего его фибропластического процесса, размеры очагов пролиферации (узелков, бугорков, т. е. гранулём) определяются количеством внеклеточных липидов и разрушенных клеток в очагах.

Одним из важных свойств ХС (как эфиров, так и свободной формы) является его способность в водной среде обретать кристаллическую форму. В смеси в водной среде в зависимости от количественных соотношений ХС, его эфиров и фосфолипидов (ФЛ) могут образовываться соответствующие зоны и фазы [8] (рис. 2, табл. 1).

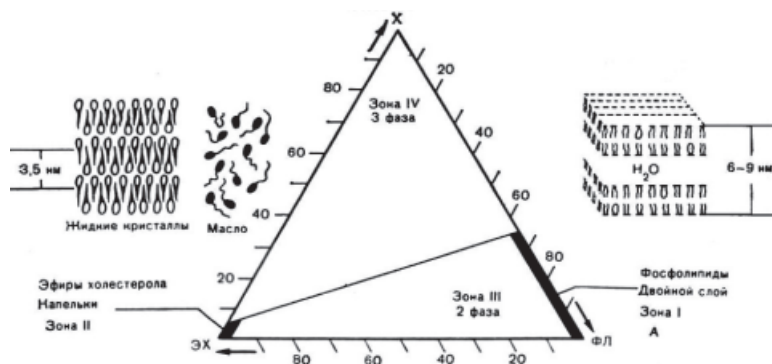


Рис. 2. Фазовая диаграмма трёхкомпонентной системы [8]: холестерин → эфиры холестерина → фосфолипиды

Таблица 1. Зоны и фазы, образуемые липидной смесью в водной среде
(по Я. Мусилу, 1985 [8])

Зона	Характеристика зон и фаз
I	ФЛ представляют одну фазу и упорядочены в виде двойного слоя (как в биологических мембранах), в который может внедряться до 1/3 (по массе) ХС. Молекулярное соотношение ФЛ : ХС может достигать 1 : 1. Эфиры ХС в этой зоне присутствуют в количестве 2 %
II	Это фаза чистых эфиров ХС, в которой при температуре 37 оС может содержаться до 3–6 % свободного ХС. Эфиры ХС могут присутствовать в форме капель, жидких и истинных кристаллов
III	В этой зоне образуется две фазы
фаза 1	Фаза эфиров, способных к флотации в водной среде
фаза 2	Фаза кристаллов, которая в водной среде седиментирует
IV	Эта зона состоит из трех фаз
фаза 1	Ламеллярная, образованная ФЛ в форме жидких кристаллов, насыщенных ХС
фаза 2	Маслоподобная, состоящая из эфиров ХС, насыщенная свободным ХС
фаза 3	Плотная, в состав которой входит моногидрат ХС

Приведённая информация важна для понимания физических свойств липидов, присутствующих в морфологических структурах артерий на разных этапах развития атеросклероза. К примеру, атеромы содержат гомогенную массу, характеризующуюся высоким содержанием ХС, в том числе в кристаллической форме и, таким образом, их содержимое соответствует IV зоне фазной диаграммы. При их возникновении снижается содержание ФЛ и эфиров ХС, повышается содержание свободного ХС, что сопровождается процессом кристаллизации. Эфиры ХС, поступившие в ткань интимы артерий из разрушающихся частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), макрофагов/пенистых клеток, клеток неисчерченной мышечной ткани – гладкомышечных клеток (ГМК), подвергаются действию холестеринэстераз, высвобождающихся из лизосом погибших клеток, в результате чего увеличивается содержание свободного ХС. Свободный ХС также освобождается при разрушении мембран макрофагов (МФ), ГМК и др. Как видно из рис. 2 и табл. 1, в артериальной стенке, в зависимости от зоны и фазы, ХС может находиться в виде капель жидких кристаллов эфиров ХС, истинных кристаллов эфиров и свободного ХС. Изначально из разрушающихся в межтучной ткани интимы частиц ЛПНП изливается коллоидный раствор, содержащий, кроме преобладающих эфиров ХС и его свободной формы, ФЛ, триглицериды (ТГ) и апо-протеины. В дальнейшем все компоненты частиц ЛПНП, за исключением ХС, поддаются постепенной резорбции. В формирующихся вокруг депозитов липидов макрофагальных гранулёмах (бляшках) преимущественно остаётся некатаболизируемый ХС. При этом доля свободного ХС, имеющего вид твёрдых кристаллов, в интима артерий постепенно увеличивается за счёт расщепления эфиров ХС. Следует отметить, что ФЛ также могут находиться в липидных очагах в форме жидких кристаллов, насыщенных ХС, но они, в отличие от ХС, подвергаются катаболизму и резорбции. Артериальная стенка содержит такие ферменты, как липазу, эстеразу, кислую фосфатазу и др. [9].

Аналогичные метаморфозы происходят в образующейся в жёлчи смеси фосфолипиды + жёлчные кислоты + холестерин. В фосфолипидном слое образующихся мицел размещается ХС в таких количествах, при которых сохраняется структурная стабильность частиц и, следовательно, растворимость в жёлчи. Если увеличивается количество ХС, то наблюдается его выход из раствора, образование жёлчных конкрементов, состоящих из ХС. Подобная ситуация возникает при сниженном поступлении ФЛ (главным образом, фосфатидилхолина, т. е. лецитина), а также при превращении лецитина в лизолецитин

под воздействием фосфолипаз бактериальной или лизосомной природы. К образованию камней приводит недостаток в жёлчи жёлчных кислот.

Кроме отмеченных выше свойств молекулы ХС, важным фактором атерогенеза является тонко сбалансированный характер метаболизма ХС в организме [10]. Организм может избавляться от избытка ХС только путём его выведения, в основном в виде жёлчных кислот, что позволяет поддерживать концентрацию ХС в организме на постоянном уровне. Положительный баланс ХС сопровождается развитием стромально-сосудистой жировой (или липидно-белковой, или холестериноза) дистрофии и накоплением его в рыхлой строме организма. Реакцией на *внеклеточное отложение* в интима артерий очагов липидов, в которых преобладает ХС, является воспаление: как инородные для стромы интимы тела, они раздражают её, индуцируют хроническое продуктивное гранулематозное воспаление, цель которого – их изоляция.

Липопротеиновый дисколлоидоз и физико-химический метаморфоз ХС в субэндотелиальном пространстве артерий при экспериментальном атеросклерозе

Последовательность изменений в интима артерий и аорты детально изучены в эксперименте на животных при их кормлении ХС и представлены в табл. 2 [3]. Результаты электронномикроскопических исследований, проведённых при экспериментальном атеросклерозе, показали, что начальные изменения сначала развиваются в ЭК, затем в подлежащих структурах (см. табл. 2).

Последовательность изменений в интима артерий и аорты детально изучены в эксперименте на животных при их кормлении ХС и представлены в табл. 2 [3]. Результаты электронномикроскопических исследований, проведённых при экспериментальном атеросклерозе, показали, что начальные изменения сначала развиваются в ЭК, затем в подлежащих структурах (см. табл. 2).

Таблица 2. Явления липопротеинового дисколлоидоза и физико-химического метаморфоза холестерина в субэндотелиальном пространстве артерий при экспериментальном атеросклерозе (по Н. Н. Гореву, 1972 [3])

Продолжительность кормления кроликов холестерином	Доза холестерина, г/кг массы тела	Характер изменений, происходящих в соединительной ткани субэндотелиального пространства
2-я неделя	0,1	При световой микроскопии патология не выявляется. При электронной микроскопии обнаруживается усиление пиноцитоза, появление в эндотелиальных клетках (ЭК) множества различных по величине вакуолей. Содержимое некоторых из них плотное, гранулярное. Интенсивность вакуолизации нарастает во времени при продолжении введения ХС. У молодых и старых животных наблюдается очаговое, а затем диффузное расширение субэндотелиального слоя аорты. В нём выявляются <i>капли липидов</i> различной плотности (рис. 3), встречаются отдельные ГМК. Часть из обнаруживаемых в субэндотелии ГМК с большим количеством отростков проходит между фрагментами эластической мембраны. В цитоплазме отдельных ГМК, расположенных в субэндотелии, имеются мелкие вакуоли. ГМК медики меняют свой вид, становятся многоотростчатыми, клеточная мембрана образует глубокие складки
4-я неделя	0,1	В ещё большей степени расширяется субэндотелиальный слой (особенно у старых животных), в нём содержится <i>множество липидных капель</i> . В субэндотелии встречаются ГМК, содержащие липидные капли, по их периферии имеются миофиламенты, встречаются отдельные фибробласты (ФБ) и моноциты (МЦ). Внутренняя эластическая мембрана (ВЭМ) фрагментирована, между фрагментами обнаруживается <i>гранулярный субстрат</i> , отростки мышечных клеток, фибриллярный материал.

Окончание табл. 2

Продолжительность кормления кроликов холестерином	Доза холестерина, г/кг массы тела	Характер изменений, происходящих в соединительной ткани субэндотелиального пространства
		Нарушается архитектура мышечного слоя, выражено развитие коллагеновых структур. Липиды обнаруживаются в цитоплазме ЭК, клеток субэндотелия, ГМК меди, <i>внеклеточно</i> в субэндотелии и в меди. <i>Внеклеточные липиды обладают большей электронной плотностью, чем внутриклеточные, они гранулярны, в них отмечается образование миелоноподобных фигур</i> (рис. 4). <i>Цитоплазматические включения липидов встречаются в виде бесструктурных аморфных капель различной электронной плотности либо в виде пластинчатых структур, напоминающих по строению миелин. Считается, что миелоноподобные структуры являются жидкими кристаллами, содержат ХС и фосфолипиды, аморфные скопления представляют собой эфиры ХС</i>
1 мес	0,1	Отмечаются очаговые утолщения интимы, т. е. формирующиеся бляшки с пролиферацией клеток мезенхимального типа в 4–6 рядов, накоплением межучного вещества, расщеплением, фрагментацией ВЭМ. В крупных утолщениях имеется скопление пенистых клеток, развитие ШИК-положительных нежных волокон. <i>Окраска на липиды выявляет в местах утолщения суданофилью межучного вещества, накопление липидов в субэндотелии и субинтимальных участках меди (соответственно утолщениям интимы)</i>
1 мес	0,25	В аорте имеются очаговые утолщения интимы, накопление мелких и крупных капель липидов в интими и межучном веществе внутренней части меди, фрагментирование эластической мембраны в участках утолщения, накопление основного вещества, богатого мукополисахаридами
2 мес	0,1	Изменения в сосудах более распространённые и интенсивнее выражены, чем через 1 мес. Имеются возрастные отличия в интенсивности развития экспериментального атеросклероза. У старых животных отмечаются выраженные изменения в аорте, коронарных артериях. В аорте обнаруживаются множественные крупные бляшки, в которых отмечается гиперплазия эластических мембран, ретикулиновых и гиалиновых волокон с выраженным фиброзом и гиалинозом. ВЭМ расщеплена, фрагментирована, местами расплавлена. <i>В глубине бляшек содержится жировой детрит, кристаллы ХС, по периферии – гладкомышечные и пенистые клетки. В некоторых бляшках уже наблюдается неоваскуляризация.</i> В межучном веществе по периферии выявляются сульфатированные мукополисахариды, в цитоплазме ГМК видны капли липидов
2 мес	0,25	Изменения ещё более выражены, отмечается утолщение крупных коронарных артерий, концентрическое сужение просвета части сосудов уже сформированными атеросклеротическими бляшками с явлениями склероза

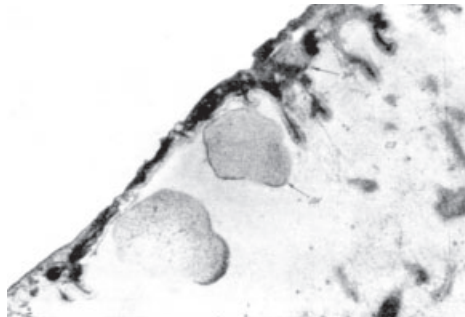


Рис. 3. Крупные капли липидов в расширенном субэндотелиальном слое аорты молодого кролика [3]. $\times 15\ 000$

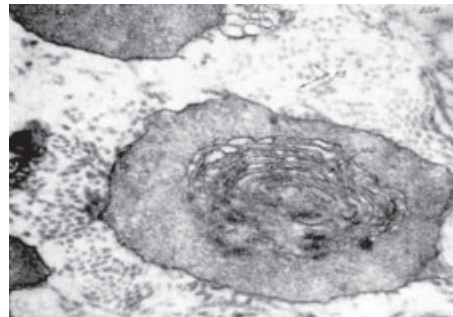
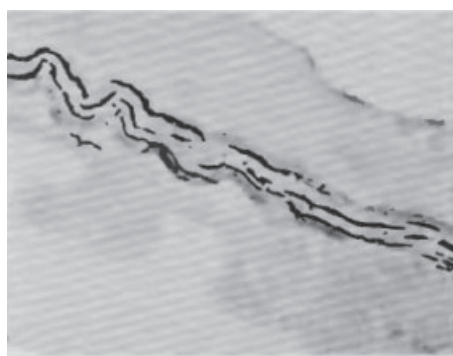


Рис. 4. Липидная капля с началом процесса дисколлоидоза: формирование миелоноподобной фигуры в субинтима стенки аорты. Обилие коллагеновых волокон вокруг капли [3]. $\times 40\ 000$

Инфильтрация частицами ЛП происходит трансцеллюлярно путём пиноцитоза. В ассимиляции поступающих ЛП-комплексов участвуют клеточные элементы субэндотелия и мышечного слоя. Об этом свидетельствует их ультраструктурная перестройка: вакуолизация цитоплазмы, увеличение размеров митохондрий, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума. Клеточные элементы субэндотелия пролиферируют и на 4-й неделе образуют большие скопления, закладывая основы для пролиферативного (или продуктивного) воспаления, воспалительной гранулёмы. Световая микроскопия обнаруживает в участках формирования гранулём скопления клеток, располагающиеся под эндотелием в 3–4 ряда. Под электронным микроскопом эти клетки идентифицированы авторами как гладкомышечные. Их часто находят между фрагментами ВЭМ. Включение при экспериментальном атеросклерозе циркулирующих в крови ЛП и содержащегося в них ХС в клетки интимы и медиа подтверждается с помощью изотопов (рис. 5) [13].



А



Б

Рис. 5. Начальная стадия атеросклероза (эксперимент) [13]:

А – автордиограмма аорты кролика, накопление меченного ^{14}C холестерина по ходу ВЭМ, очаги деструкции мембраны; *Б* – та же аорта в поляризованном свете. Очаговые отложения анизотропного ХС по ходу ВЭМ

Пенистые клетки формируются из макрофагов, но возможно их образование и из ГМК. Повреждение эластических мембран лизосомальными протеолитическими ферментами макрофагов сопровождается накоплением мукополисахаридов. Гибель клеток в субэндотелиальном пространстве приводит к увеличению депозитов внеклеточного ХС, сопровождается фибриллогенезом,

осуществляемым ГМК под влиянием цитокинов макрофагов. В сосудистой стенке очень рано наблюдается параллелизм между процессом липоидоза и развитием СТ. Приведённая выше динамика морфологических проявлений экспериментального атеросклероза демонстрирует важный факт: в ответ на накопление внеклеточного ХС в виде коллоида, жидких и твёрдых кристаллов в субэндотелиальном пространстве развивается продуктивное гранулематозное воспаление – индуцируется гранулематоз вокруг этих эндогенных инородных тел. Благодаря создающейся путём кормления кроликов высокой концентрации ХС в крови процесс формирования воспалительных ХС-гранулём носит достаточно быстрый характер: через 2 мес после начала эксперимента уже имеются сформированные холестериновые макрофагальные гранулёмы. В их глубине (ядре) содержится жировой и клеточный детрит, кристаллы ХС, по периферии – гладкомышечные и пенистые клетки. В некоторых гранулёмах наблюдается неоваскуляризация.

Особенностью воспаления в строме интимы артерий является отсутствие капилляров, малое количество ФБ, участие в продукции компонентов соединительной ткани и фибриллогенезе ГМК. В очаг воспаления клетки приходят главным образом из крови через эндотелий, в нём также участвуют гистиоциты, имеющиеся в соединительной ткани субэндотелия. Развивающееся продуктивное гранулематозное воспаление проявляется образованием узелков, бугорков (или гранулём), скоплений в очаговых воспалительных инфильтратах мононуклеарных клеток (МЦ/МФ, пенистых клеток, лимфоцитов и др.). «Дирижёры» гранулематозного воспаления – МФ имеют длительный жизненный цикл, продуцируют колониестимулирующий фактор, что приводит к постоянному поступлению в гранулёму новых МЦ с кровью из костного мозга [7]. Приток клеток продолжается до тех пор, пока МФ в гранулёме остаются активными. Появление новых МФ (в результате дифференциации МЦ) с высокой активностью приводит к обострению воспаления. Активированные МФ секретуют вещества, способные вызывать повреждение тканей, а через посредство цитокинов индуцируют фибротические процессы. Деграцию компонентов тканей вызывают протеазы МФ, а продуцируемые ими ИЛ-1, ФНО- α , факторы роста обеспечивают пролиферацию ГМК, ФБ и продукцию ими внеклеточного матрикса. Постоянное накопление МФ в очаге хронического продуктивного гранулематозного воспаления обусловлено продолжающимся поступлением ХС в составе ЛП-комплексов, неэффективностью фагоцитоза по отношению к нему. Незавершённость фагоцитоза ХС является причиной инициации воспалительного процесса: известно [15], что основными условиями образования гранулём являются: 1) невозможность удаления повреждающего агента (в данном случае им являются внеклеточные депозиты липидов, содержащие ХС) с помощью фагоцитов и 2) активизация МФ, накопление их вокруг повреждающего агента.

За воспалительной реакцией обычно следует восстановление потерянного вещества (репарация), включающее образование грануляционной ткани. При атеросклерозе продукция стромы в основном направлена на изоляцию липидного детрита, содержащего ХС [4]. Обычно грануляционная ткань заменяет потерянное вещество. При атеросклерозе эта потеря небольшая: в интимае сосуда стромы мало, средняя оболочка чаще вовлекается в незначительной степени (хотя иногда возможно вовлечение в воспаление не только средней, но и наружной оболочки сосуда). В грануляционной ткани образуются капилляры, они ломкие из-за отсутствия настоящей базальной мембраны. В ней содержатся гистиоциты (МФ), встречаются плазматические и тучные клетки (лаброциты), ФБ. Мукополисахариды в развивающихся гранулёмах играют роль в стабилизации и ориентировке синтезированных новых волокон. Грануляционная ткань не содержит лимфатические капилляры, что приводит

к нарушению дренажа липидов макрофагами в лимфу из очага воспаления. Формирование фиброзной ткани идёт медленно, количество МФ в ней уменьшается, ГМК и ФБ сохраняются.

Таким образом, с молекулярной точки зрения начальные стадии атеросклероза характеризуются накоплением макромолекул ЛПНП, содержащих ХС, в ткани интимы артерий. После их разрушения тканевыми ферментами наблюдается разложение освободившегося коллоида на его составные компоненты (липопротеиновый дисколлоидоз), процесс кристаллизации липидов (физико-химический метаморфоз ХС).

**Липопротеиновый
дисколлоидоз и
физико-химический
метаморфоз ХС в интима
артерий человека**

Подробное описание динамики морфологических изменений в атеросклеротических бляшках человека представлено в работах многих патологов [1, 2, 4, 9, 14]. Напомним, однако, что эти и другие авторы отвергали воспалительную

природу атеросклероза. На начальных стадиях развития атеросклероза они находили в ткани интимы мелкокапельное ожирение спаивающего вещества между волокнами, затем – в цитоплазме клеток. Было выявлено, что липиды в виде капель откладываются в клетках интимы, а между клетками – среди коллагеновых и эластических волокон межклеточного вещества. При этом инфильтрация липидами может охватывать самые поверхностные пласты, всю толщу интимы и даже распространяться на среднюю оболочку. Начальные и наибольшие отложения липидов отмечаются кнутри от ВЭМ. В дальнейшем липидные капли подвергаются дисколлоидозу: среди зернистой или мелкокапельной массы липидов (главным образом эфиров ХС) появляются типичные пластинчатые или игольчатые кристаллы ХС [1, 4]. Н. Н. Аничков подчёркивал, что кристаллы образуются не путём распада пенных клеток и кристаллизации освобождающегося из них ХС, а путём всё большего накопления липидов в промежуточном веществе с последующим разложением липидной смеси (коллоида) на отдельные простые компоненты. Количество кристаллов в соединительной ткани прогрессивно увеличивается при одновременном уменьшении количества зернистых и каплевидных липидов. И. В. Давыдовский [4] отмечал, что количество липидов и кристаллов бывает настолько обильным, что строение основной ткани становится неразличимым. При этом отношение свободного кристаллического ХС к эфирам ХС по ходу процесса повышается. Обнаружение кристаллов ХС в глубоких частях бляшек при отсутствии других липидов является важным признаком происходящей дезинтеграции липидной смеси с всасыванием более легко резорбируемых липидов, остатки которых можно обнаружить в виде отдельных капель нейтрального жира [1]. После их рассасывания остаются кристаллы ХС, лежащие среди гиалинизированной волокнистой соединительной ткани. В «старых» бляшках (гранулёмах) кристаллы ХС обнаруживаются в глубоких частях (рис. 6). В срезах бляшек в поляризованном свете обнаруживается большое количество двоякопреломляющих капель эфиров ХС (рис. 7).

Авторы отмечают, что вслед за отложением липидов в интима появляется большое количество макрофагов – крупных клеток со светлой пенистой цитоплазмой, содержащих капли эфиров ХС. Клетки внутренней оболочки также фагоцитируют липиды, превращаются в ксантомные. Наступает разрыхление соединительной ткани, мукоидный отёк ее с метахромазией, а позднее – разрастание с набуханием и гиалинозом коллагеновых пучков (мукоидный отёк опережает склеротические процессы). Постепенно образуются очаговые утолщения интимы желтоватого цвета – атеросклеротические бляшки. К. Т. Волкова [2] отмечала, что сначала липиды имеют вид диффузных или мелкозернистых масс, затем крупнозернистый вид. При большом накоплении липидов во вну-

тренней оболочке кнутри от них ближе к просвету артерии начинают развиваться тонкие аргирофильные и коллагеновые волокна, изолирующие эти депозиты. В толще образующихся узелков (гранулём) содержатся массы липидов с кристаллами ХС и зёрнами извести (см. рис. 6).

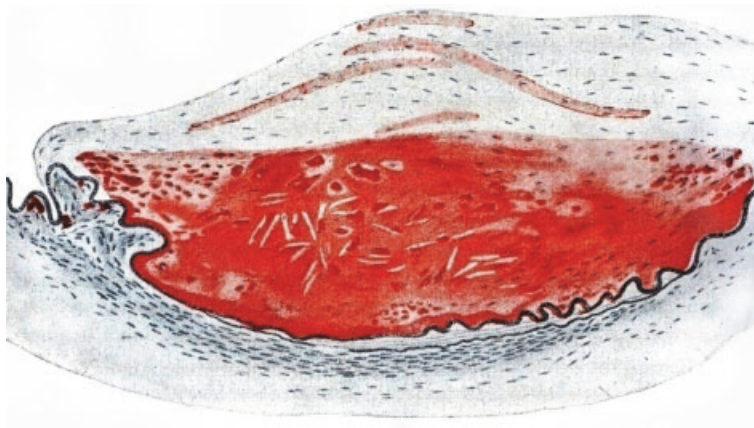


Рис. 6. Холестериновая гранулёма (бляшка): толстая фиброзная капсула (покрышка), большое отложение липоидов и кристаллов холестерина в глубоких частях (по К. Т. Волковой [1])

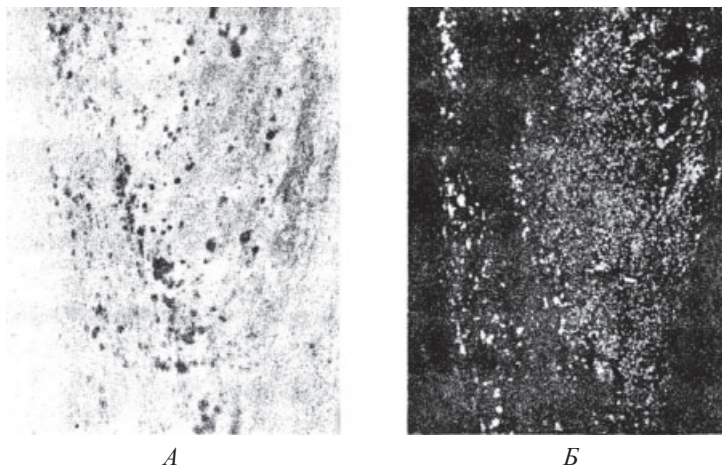


Рис. 7. Срезы через атеросклеротическую бляшку: *А* – при обычном освещении; *В* – в поляризованном свете (огромное количество двоякопреломляющих капель эфиров холестерина) (по Лири [13])

Жировые отложения в дальнейшем частично рассасываются. В бляшках продолжается разрастание соединительной ткани, их уплотнение; желтый цвет изменяется в белый. Разрастающаяся соединительная ткань подвергается гиалинозу. При сильно измененной интима эластическая ткань исчезает. ВЭМ артерий разволокняется, границы интимы становятся неопределенными. Кроме наличия большого количества МФ/пенистых клеток в более поздних периодах на границе со средней оболочкой появляются лимфоидные инфильтраты [4]. Вокруг жировых отложений может возникать клеточная реакция по типу развития грануляционной ткани; в измененную внутреннюю оболочку со стороны средней врастают новообразованные из *v.vasorum* сосуды. По выражению И. В. Давыдовского [4], «атероматозные участки, находящиеся в глубине бляшки, замуровываются фиброзно-гиалиновыми вместилищами». В артериях мозга бляшки могут занимать все слои сосуда. Иногда наблюдается слоистость

бляшек: чередование атероматозных и склеротических полей, что указывает на фазы развития процесса и смену обоих явлений. Мукоидный отёк, деструктивные изменения клеток обнаруживаются нередко и в средней оболочке артерий, что играет роль в дальнейшем развитии эктазий, аневризм, разрывов. Пораженные участки подвергаются дистрофическому обызвествлению и артерии могут превращаться в каменные трубки.

Таким образом, наиболее ранним микроскопическим проявлением патологического процесса при атеросклерозе у человека является инфильтрация плазмы в соединительную ткань субэндотелиального пространства, сопровождающаяся мукоидным отёком внутренней обложки сосуда, эндотелиальных клеток. В эту стадию в интиму попадают компоненты плазмы, в ЭК появляются липидные капли, которые могут занимать до 50 % цитоплазмы, в субэндотелиальном слое – капли липидов, белки плазмы. Липиды диффузно инфильтрируют внутреннюю оболочку, накапливаются в ГМК, макрофагах, которые превращаются в ксантомные клетки. В дальнейшем все компоненты плазмы, поступившие в субэндотелий, метаболизируются за исключением холестерина. Эфиры ХС в бляшках обнаруживаются в виде жидких кристаллов, внеклеточный свободный ХС принимает кристаллическую форму. Липидные депозиты окружаются макрофагами. Из *v. vasorum* в бляшки вырастают многочисленные сосуды, от просвета сосуда бляшки отделены гиалинизированной соединительной тканью (капсулой, крышкой). Для локального процесса при атеросклерозе у человека характерен не только процесс инфильтрации, но нередко и декомпозиция: после инфильтрации интимы артерий, преимущественно эфирами ХС, наступает молекулярный распад структурных элементов стенки, наподобие скоплений жирового детрита в атероме кожи – атероматоз. В процессе развивающегося некроза наблюдается полное исчезновение структурных элементов, в том числе эластического слоя интимы.

Описанная авторами динамика морфологических изменений, происходящих в стенке артерий при атеросклерозе, соответствует морфогенезу хронического продуктивного гранулематозного воспаления. Имеет место присущая воспалению клеточная инфильтрация (моноцитами, макрофагами/пенистыми клетками, лимфоцитами), пролиферация клеток (ГМК), развивается грануляционная ткань. Клеточно-инфильтративные процессы могут распространяться на среднюю и даже наружную оболочку. Само строение бляшки показывает, что это структура воспалительной гранулёмы, подобная таковым, например, при подагре, силикозе и других гранулематозах. В упомянутых случаях в центре гранулём обнаруживается аморфное вещество или кристаллы ХС, урата натрия, двуокиси кремния. Источником компонентов соединительной ткани при атеросклерозе преимущественно являются ГМК, при подагре и пневмокониозе – фибробласты. Развитие соединительной ткани вслед за липидной инфильтрацией отражает тот факт, что ХС во всех его состояниях (коллоид, зернистое (аморфное) вещество, кристаллы) является для ткани интимы инородным телом в силу его нерастворимости в межтканевой жидкости и неразрушимости ферментами лизосом макрофагов.

**Аналоги холестерина
гранулематоза –
пневмокониозы**

В качестве аналогов гранулематозного процесса, происходящего в строме интимы артерий при атеросклерозе, могут служить пневмокониозы. При этих заболеваниях неорганические и органические, природные и синтетические частицы различного размера, попадая в

ткани лёгкого, вызывают воспаление в виде гранулематоза вокруг экзогенных инородных тел. Из множества частиц, попадающих в ткани легких, степень флогогенности и фиброгенности наиболее выражена у двуокиси кремния (SiO₂), находящейся как в аморфном, так и в кристаллическом состоянии. Известно, что

агрессивность производственной пыли по отношению к органам дыхания зависит от формы, плотности, способности растворяться, структуры пылевой частицы (кристаллической или аморфной), адсорбционных свойств, электропроводимости, размеров пыли [6, 16]. SiO₂ обладает высокой степенью индукции воспаления и пневмосклеротических изменений в легких. Пылевые частицы в зависимости от их размера делят на: видимые (диаметром более 10 мкм), микроскопические (размером от 0,25 до 10 мкм) и ультрамикроскопические (менее 0,25 мкм). Наиболее опасна для человека мелкодисперсная пылевая аэрозоль с размером частиц от 2 до 5 мкм. Частицы такого размера длительное время находятся во взвешенном состоянии и проникают глубоко в ткань. Они поглощаются МФ, превращаясь в «пылевые клетки», попадающие в лимфатические сосуды межальвеолярных перегородок, где совершается цепь патологических процессов. Перегруженные частицами МФ гибнут, содержимое их лизосом (гидролитические ферменты, активные формы кислорода – АФК) индуцирует воспаление. Его следствием является пневмофиброз, фиброзирующий лимфангоит. Под влиянием цитокинов макрофагов фибробласты продуцируют соединительную ткань, которая окружает, изолирует частицы. Такой процесс происходит при силикозе, силикатозе, металлоконииозе, карбонииозе, пневмокониозе от пыли смешанного характера вследствие действия органической пыли и др. Морфологически пневмокониоз проявляется развитием интерстициального, узелкового и узлового фиброза. Сам характер поражения зависит от плотности насыщения тканей частицами пыли. Важно отметить, что морфологические изменения развиваются медленно. Даже при быстро прогрессирующей форме силикоза они появляются через 3–5 лет после начала работы в запыленной атмосфере. Постепенно прогрессирующий пневмокониоз характеризуется появлением признаков болезни через 10–15 лет от начала работы. В отдельных случаях клинические признаки пневмокониоза могут появляться через несколько лет после того, как рабочий прекратил работу. *Такое медленное развитие характерно как для кремниевого, так и холестеринавого гранулематоза. Постепенно увеличивается в тканях органов количество пыли, создается «пылевое депо». Аналогично медленно возникает «холестериновое депо» в соединительной ткани интимы артерий.* Снижается эффективность элиминации частиц, перегружается лимфатическая система, нарастает узелковый фиброз. Длительность жизни МФ/пылевых и МФ/пенистых клеток сокращается, после их гибели частицы подхватываются другими МФ, которые также быстро разрушаются. Такой процесс происходит как в ткани лёгкого, так и в строме интимы артерий. На течение процесса влияют цитокины активированных макрофагов, продукты их распада. Под действием выделяемого макрофагами фактора активизации фибробластов усиливается синтез этими клетками коллагена. При холестериневом гранулематозе макрофаги посредством тромбоцитарного фактора роста включают в воспалительный процесс ГМК средней оболочки артерии, которые после миграции во внутреннюю оболочку меняют свой фенотип, продуцируют СТ, изолирующую отложения липидов. Существенную роль в формировании фиброзного процесса играют биологически активные вещества, освобождающиеся из макрофагов и других клеток вследствие их разрушения. При силикозе, антракосиликозе в лёгочной ткани обнаруживают узелки (гранулёмы) преимущественно круглой формы, нередко сливающиеся в крупные узлы (рис. 8, 9). Такой же процесс мы наблюдаем и при атеросклерозе в стенке артерий, особенно аорты (рис. 10).

Основным клеточным элементом кремневых, холестериневых и гранулём других этиологий являются *макрофаги*. Сформированные узелки-гранулёмы гистологически состоят из пучков гиалинизированной стромы и нагромождений частиц (двуокиси кремния, холестерина, угля и т. п.) (см. рис. 6, 8–10). Силикоз

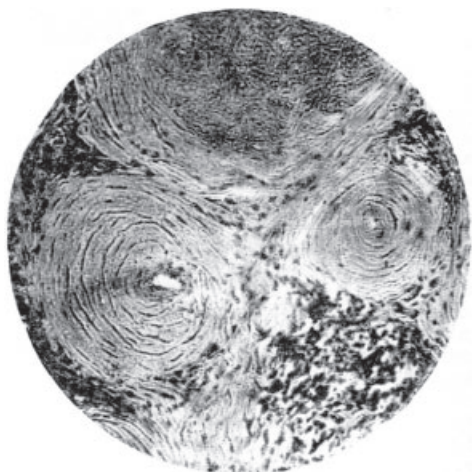


Рис. 8. Силикотические узелки (гранулёмы) из concentрически наслаивающихся пластов коллагена; верхний узел с явлениями некроза (по П. П. Движкову) [4]

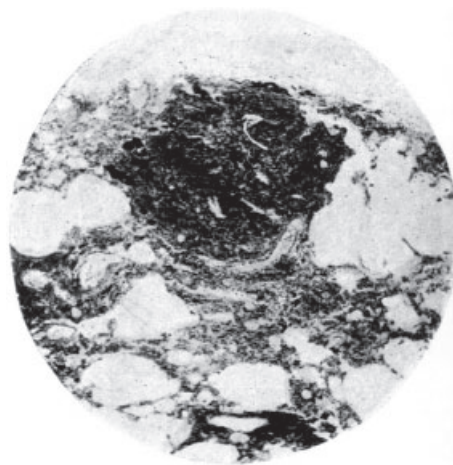


Рис. 9. Субплевральная антракотическая гранулёма с углём и кристаллами кварца; склероз, эмфизема лёгочной ткани. Малое увеличение [4]

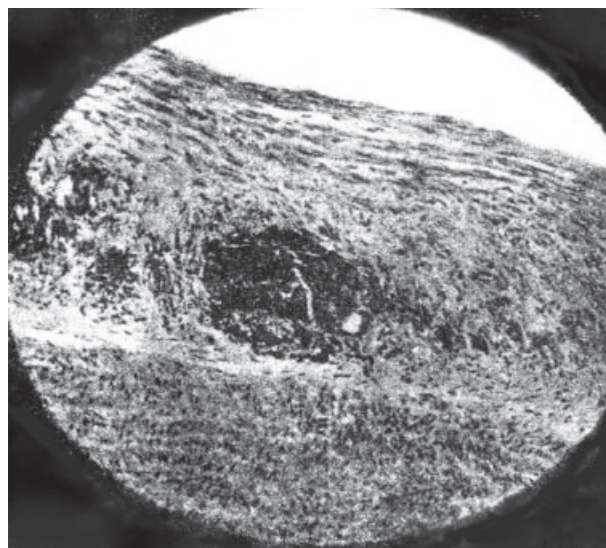


Рис. 10. Обызвествлённая холестериновая гранулёма в резко утолщённой внутренней оболочке аорты кролика (кормление холестерином 106 дней с последующим перерывом в течение 785 дней) [1]

как хроническое заболевание характеризуется постепенным малосимптомным развитием клинической картины. Для атеросклероза также характерен асимптомный многолетний период, в течение которого в артериальной стенке накапливаются частицы ХС, вяло персистирует хроническое продуктивное гранулематозное воспаление. Общее состояние больных при этих заболеваниях длительное время остаётся удовлетворительным. Гранулематозное воспаление и фиброзирование в лёгких при пневмокониозе зависит от флогогенности (фиброгенности) пыли, массивности запыления, дисперстности пыли и индивидуальных особенностей организма. На основании вышесказанного, наибольшей фиброгенной активностью обладают частицы свободной двуокиси кремния. Ряд видов пыли (минеральной, металлической, растительной, животного про-

исхождения и др.) оказывают на ткань лёгких небольшое фиброгенное воздействие. У некоторой пыли оно настолько невелико, что подвергается сомнению. Но индифферентных для животного организма производственной пыли нет; ткани человека реагируют на все твёрдые и нерастворимые частицы экзогенного или эндогенного происхождения. *Частицы, даже не обладающие выраженной химической активностью (токсичностью), оказывают на ткань механическое раздражающее действие, способны вызывать воспаление и фиброз.* Частицы ХС являются механическими раздражителями СТ, а двуокись кремния – механическими и химическими. Следует, однако, отметить, что холестериновые гранулёмы применительно к классификации гранулём А. И. Струкова и О. Я. Кауфмана [15] следует отнести к токсическим гранулёмам. При действии кристаллов кварца образуются «вульгарные» гранулёмы, наблюдаемые при введении многих инородных тел. Типичный склероз органов развивается, когда кристаллы кварца превращаются в аморфноколлодную массу при растворении (коррозии) [6, 16]. Силикотические гранулёмы представляют собой концентрически или вихреобразно наслаивающиеся слоистые пласты рубцовой ткани вокруг лежащих в центре частиц кремния (см. рис. 8).

В одинаковых производственных условиях у одних рабочих пневмокониоз развивается быстрее, у других медленнее, у третьих вовсе не развивается. Так и при одинаковом содержании ХС в плазме крови у отдельных пациентов степень выраженности холестеринового гранулематоза, склероза, кальциноза может быть выражена в различной степени. По-видимому, при атеросклерозе, как и силикозе, определенную роль играет реактивность организма и соединительной ткани, от которой зависит возможность возникновения болезни, скорость её развития, дальнейшее течение. Для скорости развития различных этиологических форм пневмокониоза исключительную роль играет химический состав, физико-химические свойства ингредиентов пыли. Так и при холестериновом гранулематозе, склерозе в артериях играют роль физико-химические свойства холестерина в интима артерий. Как при пневмокониозе, так и при атеросклерозе реактивность организма можно рассматривать с точки зрения фиброобразования. В качестве средства изменения реактивности стромы раньше использовали антиретикулярную цитотоксическую сыворотку (АЦС) А. А. Богомольца. С её помощью, воздействуя на функциональную активность СТ, на ранних стадиях запыления кварцем возможно подавление процесса развития фиброза в лёгких. В развитии пневмокониоза и атеросклероза существенна роль нервной системы: перенапряжение высшей нервной деятельности приводит к быстрому и интенсивному развитию силикоза. Исследователи наблюдали торможение развития экспериментального силикоза под действием новокаина, хлоралгидрата. Такие же средства сдерживают развитие экспериментального атеросклероза [9].

Гранулематоз вокруг инородных тел, хроническое продуктивное гранулематозное воспаление в целом сопровождаются развитием вторичного некроза. Так, при антракозе возникает так называемая «чёрная чахотка» – некроз, расплавление ткани с возникновением каверн, выполненных чёрным содержимым [4]. Центральному размягчению – некрозу подвергаются кремниевые и холестериновые гранулёмы. В них обнаруживаются аморфные и кристаллические базофильные массы, известь. В участках некроза присутствуют МФ, ферменты которых разрушают гиалинизированный коллаген. В центральных участках гранулём эластическая ткань исчезает, на их периферии наблюдается её новообразование. При силикозе, антракозе, антракосиликозе некроз гранулём, особенно в лимфатических узлах, опасен прорывом содержимого в сосуды, пищевод, дыхательные пути, в клетчатку средостения, полость перикарда, развитием гангрены, абсцесса, образованием эзофаго-бронхиальных и эзофаго-

лёгочных свищей. Развитие некроза холестеринаных гранулём в сосудах приводит к возникновению тромбоза, ИМ, инсульта. Важно отметить, что при введении животным пыли с малым содержанием двуокиси силиция узелки почти не развиваются и силикоз принимает диффузную форму. В разных случаях картина силикоза варьирует: преобладают то диффузно-цирротические явления, то образование узелков. Такая же морфологическая картина отмечается и при атеросклерозе: в зависимости от количества отложившегося в интима артерии ХС наблюдается узловое или диффузное поражение. Следует подчеркнуть, что морфология очагового продуктивного воспаления, вызываемого депозитами внеклеточного ХС, принципиально не отличается от гранулематоза, индуцируемого другими инородными телами эндогенного или экзогенного происхождения. Отличие состоит в том, что патологический процесс совершается в стенке артерий, продукцию стромы в холестеринных гранулёмах осуществляют ГМК (преимущественно) и фибробласты, а в гранулёмах другой этиологии – фибробласты. В целом продуктивная воспалительная реакция в виде узелков и узлов, состоящих из грануляционной ткани, наблюдается при многих заболеваниях. При этом гранулёмы, несмотря на разную этиологию, подчинены общим закономерностям возникновения, течения и исхода воспалительного процесса и имеют морфологическое сходство. Эволюция гранулематозного воспаления при атеросклерозе требует продолжения инфильтрации интимы артерий липопротеинами и может быть приостановлена путём нормализации холестеринаного обмена. Так как она зависит от спектра и количества вырабатываемых МФ цитокинов, перспективной является антицитокиновая терапия. Важным и перспективным является также вопрос более глубокого изучения физико-химического метаморфоза ХС в интима артерий с последующим возможным фармакологическим воздействием на степень выраженности воспаления и фибропластических процессов.

Выводы. 1. Ретроспективный анализ результатов исследований крупных патологов, проведённых ими экспериментальных работ показывает, что представленная в них динамика атеросклеротического морфогенеза соответствует воспалению – гранулематозу, индуцированному эндогенными инородными телами (очагами липидов с преобладающим в них холестерином). 2. В этих работах также описаны проявления, характерные для липопротеинового дисколлоидоза и физико-химического метаморфоза ХС в ткани интимы сосудов. Так, в первые 2 нед кормления кроликов ХС происходит накопление в интима артерий и аорты капель липидов различной плотности, которые с помощью окраски суданом выявляются в межучточном веществе субэндотелия, субинтимальных участках меди. На 4-й неделе в промежуточном слое и клетках уже содержится множество липидных капель; при этом липиды в межучточном слое приобретают бóльшую электронную плотность, чем внутриклеточные, а также гранулярный характер, образуются так называемые *миелиноподобные фигуры*, являющиеся жидкими кристаллами, содержащими ХС и фосфолипиды. Эфиры ХС имеют вид аморфных скоплений. 3. Параллельно с процессом дисколлоидоза, кристаллизации ХС описаны признаки, присущие воспалению: скопление моноцитов, МФ/пенистых клеток, лимфоцитов, миграция и пролиферация ГМК, расщепление ВЭМ, накопление межучточного вещества, появление новых тонких аргирофильных и коллагеновых волокон, очаговое утолщение интимы. 4. Через 2 мес кормления кроликов холестерином в аорте уже отмечаются крупные множественные сформированные холестеринные гранулёмы с выраженным фиброзом и гиалинозом. В их центре (ядре) содержится жировой детрит, кристаллы ХС, по периферии – соединительнотканые волокна, ГМК, МФ, пенистые клетки. В некоторых гранулёмах отмечается неоваскуляризация. 5. Таким образом, дисколлоидоз липидных капель, высвобождающихся в ткани интимы из поступивших сюда частиц ЛП, проявляется появлением аморфного вещества и

кристаллов ХС, индукцией воспаления – гранулематоза вокруг его депозитов. Нерастворимый и некатаболизуемый в лизосомах макрофагов ХС во внеклеточном пространстве является инородным телом для ткани во всех его физико-химических состояниях. Процесс кристаллизации ХС сопровождается флогенным и склерогенным эффектом в интима артерий. 6. Воспалительная морфодинамика в интима артерий и аорты у человека идентична наблюдаемой в эксперименте, но эволюция её более медленная, так как концентрация ХС в его организме и крови значительно меньшая по сравнению с достигаемой в эксперименте. Исключением могут служить пациенты с семейной гиперхолестеринемией. 7. Ярким примером гранулематоза, индуцированного инородными телами, служит пневмокониоз.

Перспектива. 1. Изучить в эксперименте: в каком физико-химическом состоянии (коллоид, аморфное вещество, жидкие и твёрдые кристаллы) ХС оказывает наименьшее гранулёобразующее действие в тканях. 2. Изучить эффективность прицельного воздействия тока ми СВЧ на очаги липидов (бляшки/гранулёмы) в артериях животных с экспериментальным Ат: повышение локальной температуры должно сопровождаться переходом плотных аморфных масс бляшек в жидкое состояние и привести к ускоренному рассасыванию разжиженных эфиров ХС.

Конфликта интересов нет.

Список литературы

1. *Аничков Н. Н.* Сосуды // Частная патологическая анатомия. – Вып. 2. Сердце и сосуды. – М., Л.: Медгиз, 1947. – 350 с.
2. *Волкова К. Т.* Атеросклероз // Патологическая анатомия человека / Под ред. А. И. Чистовича. – Л.: Гос. изд-во мед. литературы, 1963. – С. 230–245.
3. *Горев Н. Н.* Экспериментальный атеросклероз и возраст. – М.: Медицина, 1972. – 208 с.
4. *Давыдовский И. В.* Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. – В 2 т. – М.: Медгиз, 1958. – Т. 2. – 689 с.
5. *Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М.* Холестериноз // Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты. – М.: Медицина, 1983. – 352 с.
6. *Маленький В. П.* Професійні хвороби. – Вінниця: Нова книга, 2005. – 336 с.
7. *Маянский А. Н., Маянский Д. Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1983. – 254 с.
8. *Мусил Я.* Основы биохимии патологических процессов / Пер. с чешс. – М.: Медицина, 1985. – 432 с.
9. *Мясников А. Л.* Гипертоническая болезнь и атеросклероз. – М.: Медицина, 1965. – 615 с.
10. *Николаев А. Я.* Биологическая химия. – М.: ООО «Мед. информ. аг-во», 2007. – 568 с.
11. *Поликар А., Колле А.* Физиология нормальной и патологической соединительной ткани. – М.: Медицина, 1983. – 352 с.
1. *Anichkov N. N.* Sosudy // Chastnaya patologicheskaya anatomiya. – Vyp. 2. Serdce i sosudy. – M., L.: Medgiz, 1947. – 350 p.
2. *Volkova K. T.* Ateroskleroz // Patologicheskaya anatomiya cheloveka / Pod red. A. I. Chistovicha. – L.: Gos. izd-vo med. literatury, 1963. – P. 230–245.
3. *Gorev N. N.* Eksperimental'nyj ateroskleroz i vozrast. – M.: Medicina, 1972. – 208 p.
4. *Davydovskij I. V.* Patologicheskaya anatomiya i patogenez boleznej cheloveka. – V 2 t. – M.: Medgiz, 1958. – T. 2. – 689 p.
5. *Lopuhin Yu. M., Archakov A. I., Vladimirov Yu. A., Kogan E. M.* Holesterinoz // Holesterin biomembran. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty. – M.: Medicina, 1983. – 352 p.
6. *Malen'kij V. P.* Profesijni hvorobi. – Vinnyca: Nova kniga, 2005. – 336 p.
7. *Mayanskij A. N., Mayanskij D. N.* Ocherki o nejtrofile i makrofage. – Novosibirsk: Nauka, 1983. – 254 p.
8. *Musil Ya.* Osnovy biohimii patologicheskikh processov / Per. s cheshs. – M.: Medicina, 1985. – 432 p.
9. *Myasnikov A. L.* Gipertonicheskaya bolezni i ateroskleroz. – M.: Medicina, 1965. – 615 p.
10. *Nikolaev A. Ya.* Biologicheskaya himiya. – M.: ООО «Med. inform. ag-vo», 2007. – 568 p.
11. *Polikar A., Kolle A.* Fiziologiya normal'noj i patologicheskoy soedinitel'noj

- тальной ткани. – Новосибирск: Наука, 1966. – 271 с.
12. *Поликар А., Бесси М.* Элементы патологии клетки. – М.: Мир, 1970. – 348 с.
 13. *Серов В. В., Ярыгин Н. Е., Пауков В. С.* Патологическая анатомия. Атлас. – М.: Медицина, 1986. – 386 с.
 14. *Струков А. И., Серов В. В.* Патологічна анатомія. – Х.: Фак», 1999. – 864 с.
 15. *Струков А. И., Кауфман О. Я.* Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. – М.: Медицина, 1989. – 179 с.
 16. *Тареев Е. М., Безродных А. А.* Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 1976. – 408 с.
12. *Polikar A., Bessi M.* Elementy patologii kletki. – М.: Mir, 1970. – 348 p.
 13. *Serov V. V., Yarygin N. E., Paukov V. S.* Patologicheskaya anatomiya. Atlas. – М.: Medicina, 1986. – 386 p.
 14. *Strukov A. I., Serov V. V.* Patologichna anatomiya. – Н.: Fak», 1999. – 864 p.
 15. *Strukov A. I., Kaufman O. Ya.* Granulematoznoye vospalenie i granulematoznye bolezni. – М.: Medicina, 1989. – 179 p.
 16. *Tareev E. M., Bezrodnyh A. A.* Professional'nye bolezni. – М.: Medicina, 1976. – 408 p.

АТЕРОСКЛЕРОЗ: РОЛЬ ЛІПОПРОТЕЇНОВОГО
ДИСКОЛОЇДОЗУ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНОГО МЕТАМОРФОЗУ
ХОЛЕСТЕРИНУ В ІНДУКЦІЇ ГРАНУЛЕМАТОЗУ НАВКОЛО
ЕНДОГЕННИХ ЧУЖОРІДНИХ ТІЛ В ІНТИМІ АРТЕРІЙ

*В. К. Казимирко, Л. М. Іваніцька, Т. С. Слантьєва,
А. Г. Дубкова, В. В. Кутувий (Київ)*

Показана роль ліпопротеїнового дисколоїдозу, фізико-хімічного метаморфозу холестерину, що відбувається в сполучній тканині інтими артерій, у розвитку локального прояву атеросклерозу – гранулематозу навколо ендогенних чужорідних тіл.

Ключові слова: атеросклероз; ліпопротеїновий дисколоїдоз; фізико-хімічний метаморфоз холестерину; гранулематоз, індукований ендогенними чужорідними тілами.

ATHEROSCLEROSIS: ROLE OF LIPOPROTEIN DISCOLLOIDOSIS
AND PHYSICOCHEMICAL METAMORPHOSIS OF CHOLESTEROL
IN THE INDUCTION GRANULOMATOSIS AROUND ENDOGENOUS
FOREIGN BODIES IN THE ARTERIAL INTIMA

*V. K. Kazymyrko, L. N. Ivanytska, T. S. Silantieva,
A. G. Dubkova, V. V. Kytovyi (Kiev, Ukraine)*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

The role of lipoprotein discolloidosis and physicochemical metamorphosis of cholesterol occurring in the arterial intimal connective tissue in the induction of local manifestation of atherosclerosis – granulomatosis around endogenous foreign bodies is shown.

Key words: atherosclerosis; lipoprotein discolloidosis; physical and chemical metamorphosis of cholesterol; granulomatosis induced by endogenous foreign bodies.