

## ПАТОЛОГІЯ

[https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(1-2\)-03](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(1-2)-03)

UDC 616.13-004.6-092:612.015



**В. К. Казимирко**, доктор медичних наук, професор,  
ORCID ID: 0000-0001-5187-2544, Publons, Scopus, GoogleScholar,  
[kvk.gkf1@gmail.com](mailto:kvk.gkf1@gmail.com)

**Т. С. Сілантьєва**, кандидат медичних наук, доцент,  
ORCID ID: 0000-0003-3729-6960, Publons, Scopus, GoogleScholar,  
[silantieva14@ukr.net](mailto:silantieva14@ukr.net)

**А. Г. Дубкова**, кандидат медичних наук, доцент,  
ORCID ID: 0000-0001-7415-2339, Publons, Scopus, GoogleScholar,  
[dubkova2ag@gmail.com](mailto:dubkova2ag@gmail.com)

**А. С. Крилова**, кандидат медичних наук, доцент,  
ORCID ID: 0000-0002-7953-187X, Publons, GoogleScholar,  
[Ann\\_Krylova@bigmir.net](mailto:Ann_Krylova@bigmir.net)

**В. В. Кутовий**, кандидат медичних наук, асистент.,  
ORCID ID: 0000-0002-8308-091X, Publons, Scopus, GoogleScholar,  
[kkk3007@bigmir.net](mailto:kkk3007@bigmir.net)

**Л. М. Іваніцька**, кандидат медичних наук, доцент.,  
ORCID ID: 0000-0003-2447-2072, Publons, Scopus, GoogleScholar,  
[dr.liliya.ivanitska@gmail.com](mailto:dr.liliya.ivanitska@gmail.com)

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, <https://nuozu.edu.ua>,  
Кафедра терапії та ревматології, Київ, Україна, [revm1@nmapo.edu.ua](mailto:revm1@nmapo.edu.ua)

## АТЕРОСКЛЕРОЗ: КЛІТИННО-МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ В АРТЕРІЯХ

(узагальнення проблеми)

**Анотація.** У роботі узагальнено результати вивчення клітинно-молекулярних механізмів розвитку запалення в артеріях при атеросклерозі.

**Ключові слова:** атеросклероз; запалення в артеріях; порушення гомеостазу холестерину; властивості молекули холестерину; ліпопротеїновий дисколідоз; кристалізація холестерину; пошкодження мембран лізосом; кислі гідролази; інфламасоми.

У світі науки неухильно накопичуються знання та факти, але їх узагальнення та осмислення значно відстає. Знання, досяжні на кожному з етапів розвитку науки, необхідно згуртувати в єдине гармонійне ціле. Саме тому Г. Сельє вважав, що справжнім двигуном науки є узагальнення. Завжди існуючий значний розкид думок, суперечності, нові ідеї і факти руйнують наявні схеми та вимагають перегляду їх заново. Сказане стосується і такої проблеми, як атеросклероз (Ат).

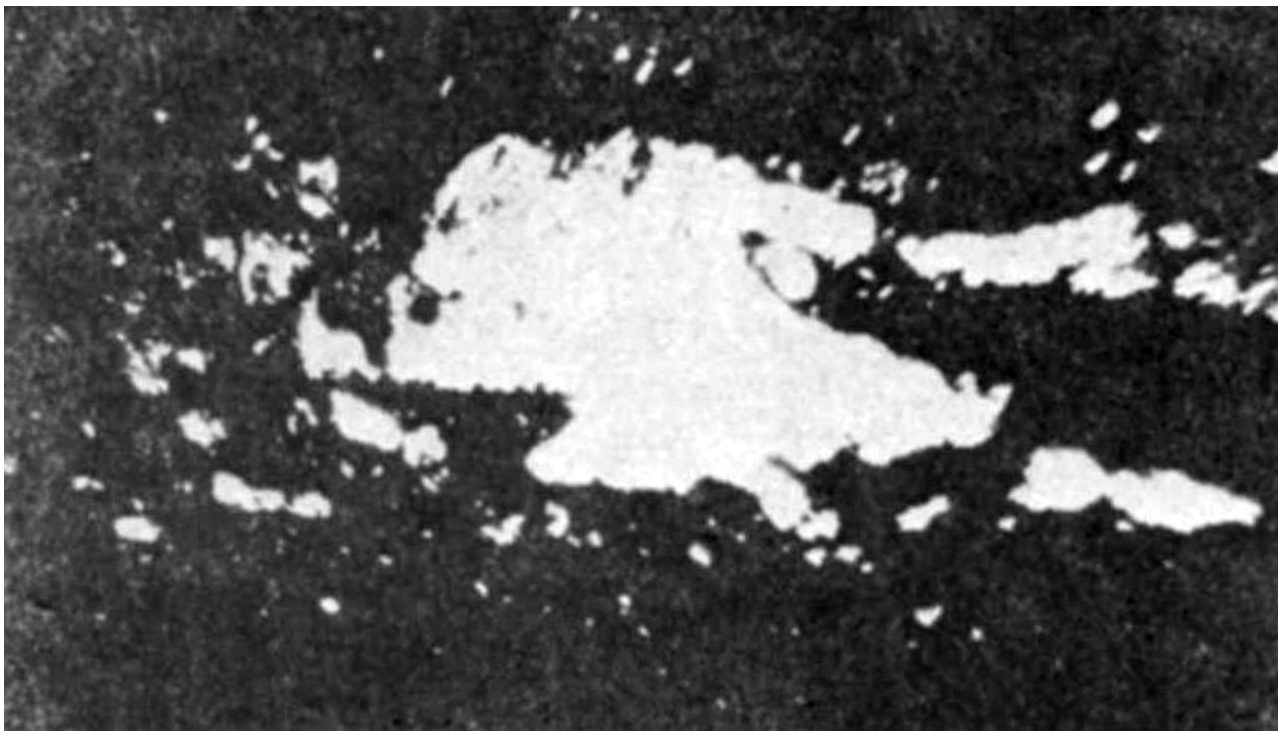
© В. К. Казимирко, Т. С. Сілантьєва, А. Г. Дубкова, А. С. Крилова, В. В. Кутовий, Л. М. Іваніцька, 2022

Наразі запропоновано вже понад 25 ідей (теорій) патогенезу цього захворювання, але автори досі стверджують, що він є надзвичайно складним. Для підтвердження або спростування цієї точки зору необхідно узагальнити та переосмислити наявні накопичені знання і факти, що стосуються кожної проблеми.

## РОЛЬ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ В АРТЕРІЯХ ЛІПОПРОТЕЇНІВ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН

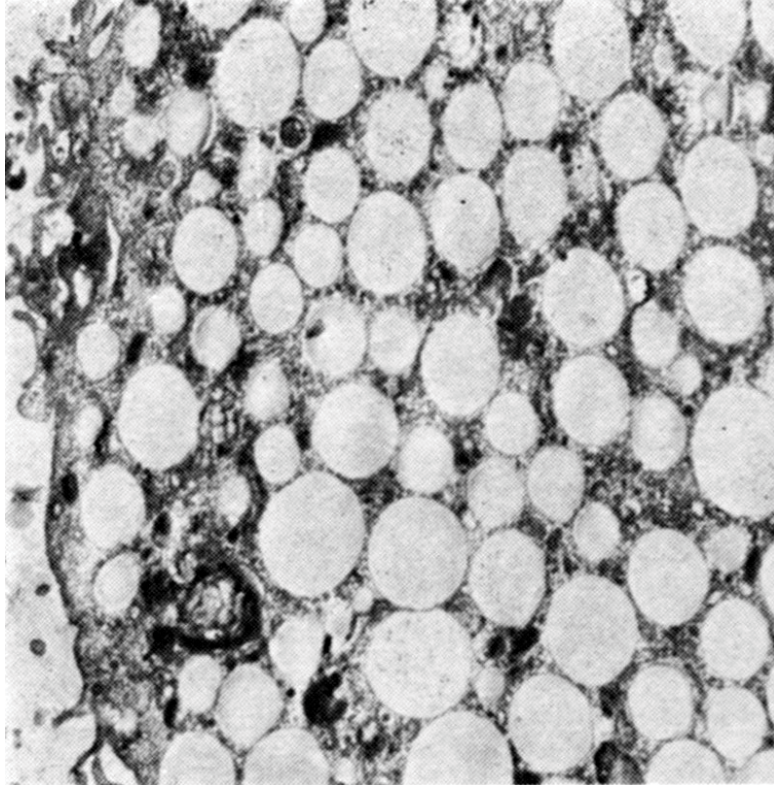
Первинним субстратом, відповідальним за розвиток атеросклерозу, є *ліпопротеїни*. Постійна початкова ознака атеросклерозу – *інфільтрація ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) внутрішньої оболонки артерій*. У місця накопичення та модифікації ліпопротеїнів по хемотаксису за допомогою молекул адгезії мігрують моноцити. Вони трансформуються в макрофаги, які активно поглинають структурно змінені ліпопротеїни з утворенням "пінистих" клітин. Переповнення макрофагів/пінистих клітин ліпідами, переважно ефірами холестерину, призводить до пошкодження мембран фаголізосом, виходу гідролітичних ферментів та активних форм кисню у цитоплазму з її подальшим некрозом, а потім і поза клітини (рис. 1) [1], сприяючи розвитку некрозу та запалення навколишніх тканин. В пінисті клітини трансформуються також клітини непосмугованої м'язової тканини (КНМТ), або гладком'язові клітини – ГМК (рис. 2 та 3) [1].

Запалення розвивається в пухкому, багатому клітинними елементами сполучнотканинному шарі внутрішньої оболонки артерій. У ньому беруть участь гладком'язові клітини, фібробласти, гістіоцити (тканинні макрофаги), гладкі клітини, лімфоцити та моноцити [4]. *Запалення виникає у відповідь на інфільтрацію інтими атерогеними ліпопротеїнами, складовою частиною яких є холестерин з нерозщеплюваним у фаголізосомах макрофагів стероїдним ядром його молекули* (рис. 4) [8].

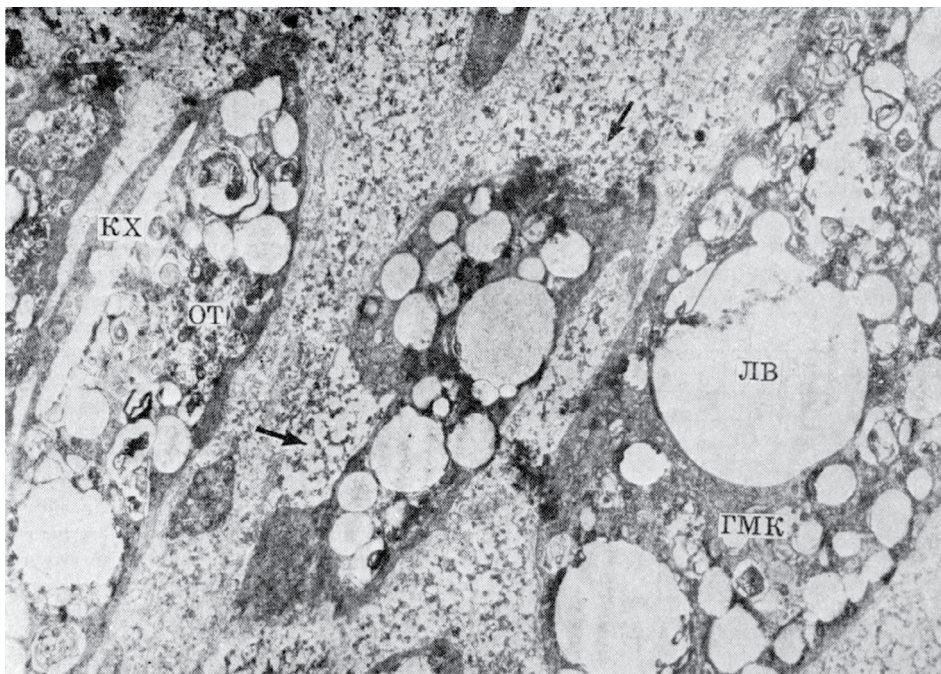


**Рис. 1.** Розпад пінистих клітин з виходом холестерину в екстрацелюлярний простір. Знімок у поляризованому світлі.  $\times 270$  [1]

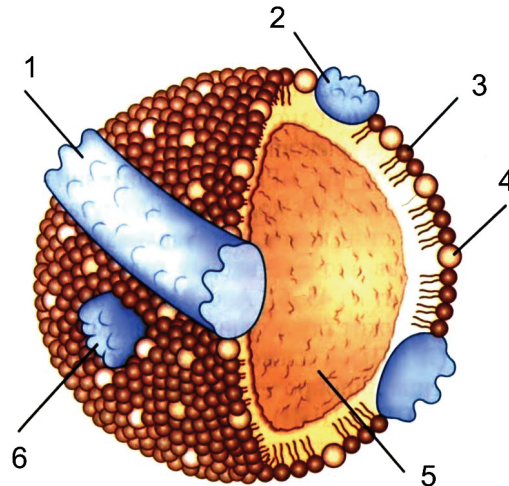




**Рис. 2.** Міоінтимальна піниста клітина, цитоплазма якої повністю заповнена ліpidними вакуолями, кристалами холестерину.  $\times 7000$  [1]



**Рис. 3.** Міоінтимальні пінисті клітини у стадії руйнування. Злиття ліpidних вакуолей у цитоплазмі, фрагменти мембран, кристали холестерину, залишкові тільця, мієліноподібні фігури. У центрі – клітина з лізованими краями (зазначено стрілками). Навколо клітин спостерігається аморфний матеріал та колагенові фібрили.  $\times 6000$  [1]



**Рис. 4.** Загальна структура ліпопротеїнів.  
Схематична будова частки дуже низької щільності:  
1 – апопротеїн В100;  
2 – апопротеїн С;  
3 – фосфоліпіди;  
4 – вільний холестерин;  
5 – тригліцериди та ефіри холестерину (центральна частина, або ядро);  
6 – апопротеїн Е [8]

У розвитку запалення беруть участь ендотеліальні клітини артерій, на зовнішній поверхні яких ланцюги олігосахаридів утворюють поверхневу оболонку – глікокалікс. Ліпопротеїни, що містять холестерин, проникають в ендотеліальні клітини за допомогою ендоцитозу, морфологічні варіанти якого включають піноцитоз, фагоцитоз і утворення "облямованих" бульбашок. Клітини поглинають ліпопротеїни за участю рецепторів, при цьому формуються облямовані бульбашки, що занурюються в них. Їх оболонку переважно утворює клатрин [4]. Вони утворюються при всіх варіантах ендоцитозу. У субендотеліальний простір внутрішньої оболонки артерій ліпопротеїни проникають шляхом трансцитозу через цитоплазму ендотеліальних клітин, а також через міжклітинні (міжендотеліальні) проміжки, які транзиторно розширюються. Перетворення макрофагів у пінисті клітини обумовлено тим, що стероїдне ядро циклопентанпергідрофенантрени молекули холестерину надзвичайно міцне [10] і не піддається дії лізосомних гідролітичних ферментів, в результаті макрофаги переповнюються холестерином. Крім того, ліпопротеїни надходять в макрофаги за допомогою трьох морфологічних варіантів ендоцитозу. В ході фагоцитозу утворюються великі ендоцитозні бульбашки – фагосоми, що зливаються з лізосомами та формують фаголізосоми. Фагоцити переповнюються в основному ефірами холестерину, кількість яких може в 100 і більше разів перевищувати норму [6], в результаті мембрани фаголізосом ушкоджуються, гідролази виходять спочатку в цитоплазму з розвитком некрозу клітин, а потім у позаклітинний простір, викликаючи запалення та некроз навколишніх тканин. Вміст зруйнованих клітин, представлений переважно холестерином і залишковими тільцями (рис.4), оточують запальні клітини. Активовані в процесі незавершеного фагоцитозу ліпопротеїнів (внаслідок вмісту в них холестерину), моноцити/макрофаги продукують тромбоцитарний фактор росту (PDGF), який мобілізує в осередок запалення, що розвивається, ГМК, без участі яких атерогенез не можливий. Під дією продукованих макрофагами PDGF, лужного фактора росту фібробластів (bFGF), інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) і фактора

некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ГМК в ділянці Ат-ураження перепрограмується з скоротливого на синтезуючий фенотип. Виробляючи PDGF, bFGF, ГМК посилюють проліферацію сусідніх клітин. Продукуючи компоненти сполучної тканини, ГМК формують капсулу ("покришку"), що ізолює вогнище ліпідних відкладень. У центрі (ядрі) гранульоми/бляшки, що формується, знаходиться скупчення оточеного ГМК і синтезованою ними сполучної тканини клітинного детриту, фрагментів волокон, твердих кристалів вільного холестерину і рідких кристалів ефірів холестерину,  $\text{Ca}^{++}$ . Надходження ліпопротеїнів у гранульому, що формується, триває, ГМК проліферують, відбувається утворення капілярів. Їх утворення в Ат-гранульомах не є властивим тільки для них унікальним явищем. При збільшенні розміру гранульом розвивається гіпоксія їх тканини, вона супроводжується неоангіогенезом, який спостерігається в гранульомах самих різних етіологій. Мікросудини надалі нерідко ушкоджуються гідролізазами і виникають крововиливи у гранульоми.

Таким чином, першу фазу атерогенезу становить процес проникнення та накопичення ЛПНЩ та ЛПДНЩ, що доставляють холестерин в артеріальну стінку. Він залежить від співвідношення входження, виходу та ступеня деструкції тканини артерії [23]. На концентрацію ліпопротеїнів у інтимі впливають: ендотеліальна проникність, їх концентрація у плазмі, тиск крові, гемодинаміка. Процес видалення їх із внутрішньої оболонки залежить від: товщини (потовщення) інтими, стану позаклітинного матриксу, молекулярної маси ліпопротеїнів. До деструкції гранульом/бляшок призводять: вихід лізосомних гідролітичних ферментів з пошкоджених клітин, гіпоксія, зниження рН. Вихід у ліпідному ядрі гранульоми значної кількості гідролітичних ферментів із зруйнованих внаслідок некрозу пінистих клітин, нерідко має для людини фатальні наслідки.

Вище показано, що атеросклероз починається з первинної зміни проникності ендотеліального бар'єру. Вона продовжується й у процесі перебігу атеросклерозу. Проникненню та відкладенню ліпідів у судинну стінку сприяють фактори, що викликають пошкодження ендотелію та транзиторне розширення просторів між ендотеліальними клітинами. Передбачається, що механізм транспорту через ендотелій може бути пов'язаний із ушкодженням глікокаліксу, набухання, розпушення та часткове зникнення якого спостерігається вже в перший тиждень утримання кролів на атерогенному раціоні [1]. Зміна структури глікокаліксу призводить до активації ендотеліальних клітин і ендоцитозу, утворення численних везикул уздовж плазматичної мембрани і в цитоплазмі клітин, збільшення числа рибосом, розширення цистерн ендоплазматичного ретикулуму та ін. Чим вище рівень холестерину в плазмі крові, тим більшої інтенсивності досягає процес. В активованому ендотелії основний транспорт речовин здійснюється за рахунок ендоцитозу у везикулах розміром до 25 нм. У цитоплазмі ендотеліальних клітин утворюються трансендотеліальні канали за рахунок злиття везикул діаметром 15-20 нм, що вишиковуються в ланцюжок від плазматичної до базальної мембрани. Посилення ендоцитозної активності ендотелію на фоні гіперхолестеринемії, що триває, призводить до утворення гігантських ліпідних вакуолей. У зоні вакуолізованих ендотеліальних клітин різко підвищується проникність ендотелію, відбувається часткове чи повне розкриття просторів між клітинами [1].

Інші автори, однак, при електронно-мікроскопічному дослідженні структурного ушкодження ендотелію на початковому етапі атерогенезу не відзначають [9]. Результати експериментальних досліджень вказують на участь у підвищенні проникності ендотеліального шару низки механізмів: збільшення числа та розмірів піноцитозних вакуолей, утворення трансендотеліальних каналів, скорочення ендотеліальних клітин, пошкодження окремих клітин, підвищеного захоплення деяких ліпідних частинок, збільшення прямого проходження через плазматичні мембрани білків. У запуску цих механізмів беруть участь: пролонгована дія холестерину, гемодинамічні фактори, включаючи артеріальну гіпертензію та турбуленцію крові, вазоактивні аміни та пептиди, дія імунних комплексів, підвищення в крові рівня  $\text{CO}$ .



Прониклі в субендотеліальний шар артерії ЛПНЩ і ЛПДНЩ відкладаються в основній речовині, вздовж еластичних волокон [1, 2]. Після цього у шарі ліпідних плям у великій кількості з'являються одноподібні клітини – макрофаги та лімфоцити. Спочатку відбувається дрібнокрапельне відкладення ліпідів в основній речовині і тільки після цього вони з'являються у клітинах. При мікроскопії відзначається осередковий характер відкладення ліпідів в інтимі. Часто дрібнокрапельне відкладення ліпідів відбувається по всій товщині внутрішньої оболонки артерії або вибірково в м'язово-еластичному або гіперпластичному шарі, вздовж внутрішньої еластичної мембрани (ВЕМ). Іноді переважає ізольоване відкладення ліпідів у ВЕМ, у похилому віці переважає відкладення ліпідів вздовж волокнистих структур. Передбачається, що це пов'язано з утворенням комплексів ЛПНЩ, ЛПДНЩ, глікозаміногліканів з еластичними та колагеновими волокнами. Відкладення ліпідів в основній речовині та в клітинах відбувається неодноразово. Макрофаги/піністи клітини насамперед поглинають ліпідів з проміжної тканини. Малі краплі ліпідів в основній речовині нерідко зливаються у великі краплі та "конгломерати" [1].

Таким чином, ініціація А<sub>т</sub>-змін починається з порушення проникності ендотелію, відкладення в субендотеліальному шарі надлишкової кількості ЛПНЩ та ЛПДНЩ [1, 19]. Накопичення ліпопротеїнів залежить від їхньої концентрації в крові та транспортних особливостей артеріальної стінки. Ліпопротеїни проходять через ендотелій у нормі шляхом везикулярного транспорту [24], при атеросклерозі цей процес прискорюється, переважає трансвезикулярний транспорт, спостерігається транспорт і через міжклітинні простори [18]. Він починається з первинної зміни проникності ендотеліального шару артерії і сам атеросклероз викликає таке саме порушення. Виникають сприятливі умови для проникнення та відкладення ліпопротеїнів та інших макромолекулярних сполук. У таких випадках мічений ізотопами холестерин проникає в інтиму і через розширені міжендотеліальні простори [15, 16]. Крім ЛПНЩ та ЛПДНЩ судинну стінку інфільтрує фібриноген, альбумін, гамма-глобулін та інші компоненти плазми. Розкриття міжендотеліальних просторів є універсальною реакцією на гіперхолестеринемію. Вона описана при відтворенні експериментального атеросклерозу у мавп, кролів, морських свинок [22, 28]. У них утворення міжендотеліальних щілин спостерігається при пролонгованій дії помірних доз холестерину.

У початкових стадіях атеросклерозу у поверхневому відділі інтими спостерігається набухання та осередкове скупчення основної речовини сполучної тканини, особливо вздовж еластичних волокон. Паралельно з відкладенням ліпідів збільшується вміст протеогліканів, ГАГ, відкладення фібрину. При цьому ГАГ міцно утримують ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Збільшення відкладення ліпопротеїнів впливає на обмін ГАГ, а зміни у складі мукополісахаридів основної речовини сприяють відкладенню атерогенних ліпопротеїнів. Між ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ГАГ виникають комплекси [25, 29], що пояснює накопичення ліпопротеїнів в артеріальній стінці [1]. Макромолекулярні комплекси, що утворюються в початкових стадіях атеросклерозу в судинній стінці, впливають на її метаболізм і транспорт речовин через ендотеліальний шар. При формуванні ліпідних плям змінюється співвідношення між гіалуроновою кислотою та хондроїтин-4-сульфатом, дерматан-сульфатом. Несульфатованих ГАГ стає менше, збільшується проходження в судинну стінку  $Ca^{++}$ . Взаємодія ЛПНЩ та ЛПДНЩ з ГАГ і  $Ca^{++}$  та утворення комплексів з білками сполучної тканини значною мірою пояснює накопичення ліпопротеїнів, ліпідів та  $Ca^{++}$  в осередках атеросклеротичного ураження. Порушення фізіологічного стану проміжної тканини ускладнює транспорт атерогенних ліпопротеїнів у напрямку ендотелій – адвенциція і вони затримуються в мукополісахаридному шарі, накопичуються в стінці судини. У той же час набухання та дезорганізація основної речовини сполучної тканини призводить до підвищення проникності стінки судини та проникнення речовин з високою молекулярною масою.

## ІНШІ ФАКТОРИ ТА МЕХАНІЗМИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НАКОПИЧЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ВИРАЖЕНІСТЬ ЗАПАЛЕННЯ В АРТЕРІЯХ

Вище було показано, що відкладення ліпідів в артеріальній стінці залежить, перш за все, від їхньої кількості в плазмі крові та лімфатичній рідині, що живить стінку артерії. Воно відбувається при порушеннях обміну ліпопротеїнів, холестерину, гіперхолестеринемії та підтверджується експериментально. Головну роль у розвитку запалення відіграє холестерин, що міститься в краплях колоїду в часточках ЛПНЩ, ЛПДНЩ, який після виходу із зруйнованих ліпопротеїнів у внутрішню оболонку артерій піддається дисколоїдозу і кристалізації. Під дією кислих гідролаз, що виділяються з лізосом некротизованих пінистих клітин, ефіри холестерину у відкладеннях ліпідів розщеплюються на вільний (неетерифікований) холестерин та жирні кислоти. Вільний холестерин накопичується у вигляді твердих кристалів у проміжній тканині інтими. У міру прогресування атеросклерозу його кількість наростає, а ефірів холестерину зменшується [5]. Кількість ліпідів в артеріальній стінці збільшується при віковій гіпертрофії внутрішньої оболонки та дистрофічних змінах у ній. Їх відкладення легко відбувається у місцях ушкодження стінок артерій, що спостерігається у експерименті при нанесенні ушкодження з одночасною годівлею тварин холестерином [2]. До відкладення ліпідів призводить посилення лімфообігу – збільшення кількості лімфатичної рідини, що проникає у внутрішню оболонку з просвіту судини у разі підвищення тиску крові. Гемодинамічні умови впливають на характер розподілу ліпідних плям на ранній стадії атеросклерозу, а потім холестеринових гранульом. Про інтенсивність накопичення ліпідів свідчить те, що в ураженій атеросклерозом аорті ефірів холестерин міститься у 20-26 раз, а вільного холестерину – в 6-7 разів більше, ніж у нормальній. При цьому холестерин становить 80 % всіх жирових речовин, що є у стінках аорти. Таким чином, холестерин, як складова частина ЛПНЩ і ЛПДНЩ, проникає в субендотеліальний простір артерій, де, після звільнення з часток ліпопротеїнів стає неруйнівним лізосомними ферментами моноцитів/макрофагів ендogenous стороннім тілом, яке викликає специфічний тип запалення – гранульоматоз навколо чужорідних тіл. Чужорідними, сторонніми для тканини інтими тілами є відкладення як твердих, так і рідких кристалів ефірів холестерину. Ядро циклопентанпергідрофенантрени молекули як вільного холестерину, так і його ефірів в лізосомах макрофагів гідролізу (перетравленню) не піддається, подібно до багатьох екзогенних неорганічних сторонніх тіл, що викликають фіброз у легенях людей з професійними хворобами.

Проникність артеріальної стінки для метаболітів, що циркулюють у крові, збільшується в міру старіння людини, структурних змін у ній. Нагромаджені факти показують, що одні інволютивні зміни структури стінки артерії не призводять до накопичення ліпопротеїнів/холестерину. Коронарна хвороба серця, інфаркт міокарда виникають у маленьких дітей, які страждають на гомозиготну форму сімейної гіперхолестеринемії, за відсутності структурних змін в артеріях. Це підтверджує, що для накопичення ліпопротеїнів/холестерину в артеріальній стінці першорядне значення має їхня концентрація в плазмі крові. Чим вона вище, тим швидше розвивається коронарна хвороба серця (розвиток інфаркту міокарда описано навіть у 2-місячної дитини, яка страждала на гомозиготну форму сімейної гіперхолестеринемії). З іншого боку прояви атеросклерозу в старечому віці, виражені більшою чи меншою мірою, є у більшості початково здорових людей: з віком у людини збільшується концентрація холестерину в плазмі крові, наростають структурні зміни в артеріях [2, 3, 5, 7]. Гемодинамічний фактор сприяє розвитку атеросклерозу, але не є первинним та вирішальним. У всіх людей є відгалуження артерій, біфуркації, викривлення і т.п., але не у всіх розвивається атеросклероз. Про те, що гемодинаміка не первинна в атерогенезі говорить факт відкладення холестерину у різних

тканинах, за наявності його особливої спорідненості до фіброзно-еластичних [2]. Про те, що дія одних гемодинамічних сил не призводить до накопичення ліпопротеїнів/холестерину в стінках артерій, говорить той факт, що у кролів спонтанний атеросклероз не спостерігається, хоча у них є такі ж гемодинамічно вразливі ділянки артерій, як і в людини. До його розвитку призводить значне підвищення концентрації у крові холестерину шляхом годування цим стероїдом. Про те, що для розвитку атеросклерозу гіперхолестеринемія важливіша, ніж гемодинамічні впливи, говорить той факт, що ця хвороба може бути відсутньою у "гіпертоніків" у разі нормального вмісту в їхній крові холестерину. З іншого боку підвищений тиск у системі легеневої артерії супроводжується її ураженням Ат-процесом. Патологи підтверджують, що Ат-ураженню артерій сприяє гіперпластичний процес, який розвивається в їх стінках.

## РОЛЬ В АТ-ЗАПАЛЕННІ ГІДРОЛІТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ ПІНИСТИХ КЛІТИН

При спадковій недостатності лізосомних ферментів відбувається неповний катаболізм субстратів, у лізосомах накопичуються частково розщеплені нерозчинні метаболіти. Вони збільшуються в розмірах та кількості, порушується функція клітин, які набувають пінистого вигляду. Так виникають хвороби накопичення, до яких належить, наприклад, хвороба Вольмана, при якій недостатнім ферментом є кисла ліпаза і в лізосомах накопичуються ефіри холестерину та тригліцериди. При атеросклерозі спостерігається дещо інша ситуація: своєрідність атеросклерозу полягає в тому, що дуже міцне стероїдне ядро молекули холестерину гідролази не в змозі розщепити [10]. В результаті відкладення позаклітинного холестерину в тканинах є для них сторонніми тілами, що спричиняють розвиток хронічного продуктивного гранульоматозного запалення. Це запалення супроводжує утворення пінистих клітин макрофагального та міоінтимального походження. Активація макрофагів у процесі незавершеного фагоцитозу холестерину та ліпопротеїнів, що містять його, супроводжується продукцією прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8), активних форм кисню та ініціацією запалення. З іншого боку, нездатність молекули холестерину до гідролізу призводить до переповнення ним фаголізосом макрофагів/пінистих клітин, пошкодження їх мембран з виходом в цитоплазму клітин гідролітичних ферментів, пошкодження цитоплазматичних мембран, надходження гідролаз поза клітинами, розвитку запалення і некрозу їх оточення. Цей процес супроводжується активацією цитоплазматичних білкових комплексів – інфламасом NLRP3, синтезу ІЛ-1 та ІЛ-18 [12, 17]. Ліпіди, що опинилися поза клітинами, в основному представлені холестерином, поглинаються іншими макрофагами, цю "естафету" підхоплюють нові фагоцити і т.д. У позаклітинних відкладеннях ліпідів ефіри холестерину піддаються дії звільнених з лізосом зруйнованих пінистих клітин кислих гідролаз і розщеплюються ними на молекули вільного холестерину, що набуває кристалічного вигляду, і жирних кислот. Таким чином, запалення викликають як лізосомні гідролітичні ферменти і активні форми кисню, що виділяються з некротизованих пінистих клітин, так і сам холестерин, що не метаболізується.

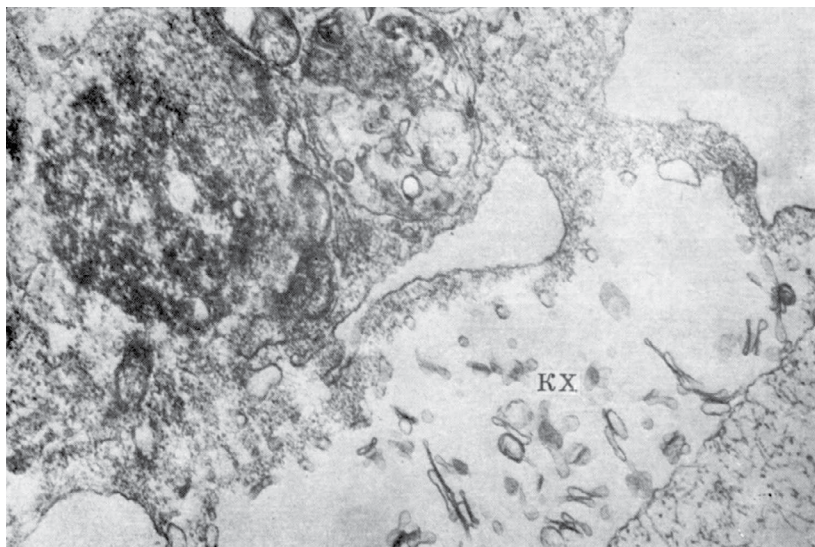
## РОЛЬ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ В АРТЕРІЯХ КРИСТАЛІВ ХОЛЕСТЕРИНУ ТА ІНФЛАМАСОМ

Кристали холестерину утворюються у великій кількості в результаті дії кислих гідролаз на ефіри холестерину та утворення вільного холестерину, що набуває форми твердих кристалів [2, 3, 5, 7]. Фагоцитоз твердих частинок супроводжується ушкодженням внутрішньоклітинних органел макрофагів, насамперед ушкоджуються мембрани фаголізосом. Із зруйнованих макрофагів/пінистих клітин виділяються лізосомні кислі гідролази, що володіють фіброгенною



дією, і активні форми кисню. Активовані в процесі незавершеного фагоцитозу макрофаги синтезують тромбоцитарний фактор росту (PDGF), що стимулює міграцію та проліферацію ГМК та фібробластами. Залежно від кількості присутнього у тканині інтими холестерину спостерігається вузликова або дифузно-склеротична форма ураження. Вузлики/гранульоми формуються ГМК та фібробласти, що синтезують елементи сполучної тканини, яка оточує ліпідні осередки (ядра гранульом). Макрофаги/пінисті клітини формують компактні скупчення, у яких на 10–20 добу починається склероз. Зрілі макрофагальні гранульоми перетворюються спочатку на клітинно-фіброзні гранульоми, а потім на фіброзні вузлики, що часто піддаються кальцифікації. У гранульомах нерідко розвивається некроз, який викликається гідролітичними ферментами, що виділяються з лізосом пінистих клітин, що руйнуються. У таких випадках у них можливі крововиливи в результаті пошкодження капілярів, які розвинулись в процесі неоангіогенезу.

Для проміжної тканини інтими позаклітинний холестерин є *чужорідним тілом як у вигляді колоїду, так і твердих та рідких кристалів*. Ініціююча роль в запаленні в артеріях кристалів холестерину доведена [12, 17]. Опосередковану роль у запаленні відіграють білкові цитоплазматичні комплекси – інфламасоми NLRP3, що генеруються в моноцитах і макрофагах після пошкодження поглинутими кристалами мембран їх фаголізосом, і є *компонентом вродженої імунної системи*. Інфламасома NLRP3 активується різними речовинами, включаючи кристалічні та тверді. Пригнічення її рецептора повністю усуває індуковану кристалами секрецію ІЛ-1 $\beta$ . *Активізація інфламасоми NLRP3 відбувається при пошкодженні мембрани фаголізосом кристалами і витоку катепсину в цитоплазму*. Інгібування цього ферменту знижує індуковану кристалами холестерину секрецію ІЛ-1 $\beta$ . Кристали холестерину не лише призводять до секреції ІЛ-1 $\beta$  моноцитами та макрофагами людини, а й впливають на експресію генів, пов'язаних з інфламасомами. Для активації інфламасом, викликаної кристалами холестерину, крім катепсину необхідний відтік з клітини калію (K<sup>+</sup>). Розрив мембрани фаголізосом, викликаний кристалами холестерину, призводить до переміщення фаголізосомного протеолітичного вмісту в цитозоль, на який інфламасома NLRP3 реагує індукцією секреції ІЛ-1 $\beta$  [12, 17]. *Використання комбінації лазерного відображення та флуоресцентної конфокальної мікроскопії дозволило встановити, що дрібні кристали холестерину уже присутні на ранній стадії атеросклеротичного ураження та їхня поява корелює з появою макрофагів* [12, 17]. Вони виявлені в некротичних ядрах гранульом/бляшок і субендотеліальних ділянках, багатих запальними клітинами, локалізовані всередині і зовні клітин (рис. 5, 6).



**Рис. 5.** Екзоцитоз холестерину з міоінтимальної пінистої клітини.  $\times 36000$  [1]



**Рис. 6.** Кристали холестерину у цитоплазмі міоінтимальної пінистої клітини аорти людини, залишкові тільця (ОТ), міліноподібні фігури.  $\times 60000$  [1]

Кристали холестерину активують інфламасому NLRP3 і макрофаги експериментальних тварин, запускають продукцію ІЛ-1 $\beta$  як *in vitro*, так і *in vivo*. Кристалізація холестерину змінює механічні властивості атеросклеротичних уражень, холестерин при кристалізації збільшується в обсязі і може спричинити розрив гранульоми. Статини зменшують обсяг бляшок за рахунок зміни кристалізації холестерину та притуплення кристалічної структури з гострим кінцем, розчиняють кристали в артеріях людини *in vivo* та *in vitro*, стабілізують бляшки. Безпосередньо кристали холестерину можуть викликати загибель макрофагів і пінистих клітин, що призводить до подальшого розширення некротичного ядра гранульоми, розвитку вразливої та нестабільної бляшки. Активуючи Nod-подібні рецептори P3 інфламасоми, кристали холестерину підтримують патологічну запальну відповідь в осередках атеросклеротичного ураження. Таким чином, активація інфламасоми NLRP3 кристалами холестерину є сполучною ланкою між метаболізмом холестерину та запаленням за участю макрофагів. Пригнічення гена NLRP3 повністю усуває індуковану кристалами холестерину секрецію ІЛ-1 $\beta$  [17].

### ДИНАМІКА ЗАПАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗУ В АРТЕРІЯХ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМИ ДАНИМИ

Характер та динаміка запального морфогенезу в артеріях вивчені в експериментах на мавпах: у філогенетичному відношенні ці тварини найближче стоять до людини. Через 3–5 місяців холестеринового навантаження у них виявлялись дифузні відкладення ліпідів в інтимі та на ВЕМ. Спостерігалась проліферація мезенхімальних клітин, потовщення інтими, осередкова фрагментація ВЕМ та окремих волокон, вакуолізація ГМК, гіпертрофія їх ендоплазматичного ретикулуму [11]. Через 7–9 місяців виявлявся фіброз ліпідних плям, внутрішньоклітинне відкладення ліпідів, трансформація макрофагів у пінисті клітини, збільшення кількості в них лізосом та активності лізосомних ферментів. Накопичення ефірів холестерину у судинній стінці супроводжувалось розростанням сполучної тканини. Через 45 тижнів дослідів в коронарних артеріях виявлявся ліпідоз гирла судин; через 70 тижнів у всіх тварин були бляшки 1–10 мм завдовжки і близько 2 мм заввишки [21]. Через 17–25 місяців виявлялись фіброзні бляшки/гранульоми [18]. На тлі гіперхолестеринемії спостерігалось руйнування пінистих клітин та розвиток вираженого фіброзу, ці зміни наростали із подовженням термінів експерименту. Стенозуючі

фіброзні гранульоми/бляшки в коронарних артеріях з'являлися через 3–5 років атерогенної дієти, деякі з них мали кальцифіковане ядро [13]. Гранульоми з некротизованим ядром спостерігалися у мавп, які отримували багату ліпідну дієту протягом 70 місяців. Клітинні елементи мезенхіми у них були представлені комбінацією колагенових і еластичних волокон (матриксом), основу гранульом становили макрофаги, ГМК, піністі клітин, що руйнувались, моноцити, нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити. Моноцити/макрофаги містили ліпіди, основну масу проліферуючих уражень складали ГМК. *Дієта, що включала яєчний порошок і холестерин, спричинювала підвищення рівня холестерину в плазмі крові до 1200–1800 мг %, утворення ксантогранульом, масивного атеросклерозу аорти та її великих гілок, відкладення ліпідів у сполучнотканинні структури, включаючи сухожилля* [2].

Загалом ці досліді підтверджували характерну спорідненість холестерину та колагеново-еластичних тканин [2]. Про різку активізацію у тварин трансендотеліального транспорту речовин свідчила присутність в ендотеліальних клітинах великої кількості піноцитозних везикул, ліпідних вакуоль, які зливалися, містили залишкові тільця, мієліноподібні фігури, зруйновані мітохондрії. Гранульоми з некротичним ядром мали капсули ("покришки"), які складалися з колагенових та еластичних волокон, 7–9 шарів ГМК. У ядрі містились 2–3 шари піністих клітин, що розпадались, і велика кількість позаклітинних ліпідних мас [26]. Між еластичними волокнами, що розпадались, виявлялись кристали холестерину. Розміри зони некрозу варіювали, вони часто включали значний розпад інтими, середньої оболонки, рідко – адвентиції [21]. У зоні некрозу, розпаду спостерігалось розростання сполучної тканини, рубцювання з кальцифікацією, зрідка траплялися крововиливи. Навколо зони некрозу розташовувались різні клітини, включаючи ГМК та піністі. У значно більшій кількості зустрічались клітини запалення – моноцити, нейтрофільні гранулоцити та лімфоцити. *Слід думати, що відсутність у мавп виразок гранульом/бляшок і тромботичного процесу пояснюється короткою тривалістю дослідів – 3–5 років: люди часто дотримуються харчового раціону, який має атерогенний характер, протягом десятиліть.*

## ВИСНОВКИ

1. Ініціюючу (первинну) роль у атеросклеротичному процесі в артеріях відіграють макромолекули ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Збільшення концентрації в плазмі призводить до посиленого їх проникнення в субендотеліальний простір артерії через посередництво рецепторів і шляхом нерегульованого ендоцитозу, порушення співвідношення між кількістю холестерину і фосфоліпідів в ендотеліальних клітинах, утворення в них великої кількості ліпідних везикул, що підвищує проникність ендотеліальних клітин. Цей процес супроводжується також посиленим проникненням ліпопротеїнів у субендотеліальний простір через проміжки між клітинами ендотелію. Гемодинамічний фактор, структурні зміни стінок артерій, дистрофічні та інші процеси грають в атерогенезі другорядну роль.

2. Патогенез запалення в артеріях при атеросклерозі досить простий: холестерин, що проникає у складі ліпопротеїнів у субендотеліальний простір окремих ділянок артерій (їх розташування залежить від дії гемодинамічного фактора та структури стінки), звільнившись там з часток ліпопротеїнів, стає негідролізованим кислими гідролазами тілом, що викликає специфічний тип запалення – гранульоматоз навколо сторонніх тіл, яке нерідко супроводжується некрозом гранульом, пошкодженням їх капсули і ендотелію, тромбозом і атероємболіями. Активація макрофагів у процесі незавершеного фагоцитозу холестерину і ліпопротеїнів, щомістять його, супроводжується продукцією ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, включенням в запалення за допомогою тромбоцитарного фактора росту (PGDF) гладком'язових клітин і

фібробластів, які продукують компоненти сполучної тканини. Нездатність холестерину до гідролізу призводить до переповнення макрофагів його ефірами (переважно), пошкодження мембран фаголізосом пінистих клітин, виходу гідролітичних ферментів спочатку в цитоплазму клітин з її некрозом, а після пошкодження цитоплазматичних мембран їх надходження в позаклітинний простір, розвитку запалення та некрозу навколишніх тканин. Пошкодження мембран супроводжується активацією інфламасом NLRP3, синтезом ІЛ-1 та ІЛ-18. Ліпіди, що опинилися поза клітинами, представлені в основному холестерином, поглинаються іншими макрофагами, потім цю "естафету" підхоплюють нові фагоцити і т.д. Ефіри холестерину, що накопичуються у відкладеннях ліпідів, розщеплюються кислими гідролазами, які виділяються з лізосом зруйнованих пінистих клітин, на вільний холестерин і жирні кислоти. *Вільний холестерин набуває природної для нього форми твердих кристалів.* Інфламасоми NLRP3, що беруть участь в атерогенезі, активуються кристалами холестерину, їх активація є сполучною ланкою між метаболізмом холестерину і запаленням за участю макрофагів.

3. Запальний процес, що відбувається у внутрішній оболонці артерій при атеросклерозі, ідентичний такому в тканині легень при їх запиленні мінеральними частинками (*природа скупа на нововведення*). Переповнення негідролізованим у лізосомах холестерином закінчується смертю фагоцитів/пінистих клітин. Їх вміст – холестерин, його кристали, цілий спектр лізосомних гідролітичних ферментів, активні форми кисню індукують персистуюче запалення, оскільки смерть макрофагів/пінистих клітин не тягне за собою усунення холестерину. Він, його кристали поглинаються іншими фагоцитами, яких досягає доля перших, тощо. Так виникає і підтримується хронічне продуктивне гранульоматозне запалення навколо цих чужорідних тканині інтими тіл. Процес триває доти, доки достатня кількість сполучної тканини, що продукується гладком'язовими клітинами та фібробластами, не блокує частинки холестерину фіброзною капсулою (покришкою), непроникною для нових моноцитів, макрофагів/пінистих клітин. *Завдяки обволіканню сполучною тканиною агресивні/токсичні частинки в результаті виключаються з організму, але блоковані в ядрі гранульоми пінисті клітини, що містять велику кількість гідролітичних ферментів, зберігають шкідливий вплив і потенційну небезпеку у вигляді можливого некрозу, пошкодження капсули та ендотелію, що покриває її.* При такому типі запалення та фіброзу первинна причина слабо патогенна, причинний фактор практично неруйнівний *in vivo*, а патологічний процес протікає дуже повільно та невизначено. *Таким чином, атеросклероз, подібно до фіброзів викликаних пиловими мінеральними частинками, є повільно перебігаючою формою фіброзу.*

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ТА ДЖЕРЕЛ

1. Анестиади В., Нагорнев В. Морфогенез атеросклероза. Кишинів: Штиница, 1982. 324 с.
2. Аничков Н. Н. Сосуды. Частная патологическая анатомия / Под ред. А. И. Абрикосова. М.: Медгиз, 1947. С. 262–483.
3. Волкова К. Т. Атеросклероз. *Патологическая анатомия человека* / Под ред. А. И. Чистовича. Л.: Гос. изд-во мед. литературы, 1963. С. 230–245.
4. Гистология: Учебник / Под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 672 с.
5. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. В 2 т. М.: Медгиз, 1958. Т. 2. 689 с.
6. Климов А. Н. Атеросклероз. *Превентивная кардиология: Руководство* / Под ред. Г. И. Косицкого. М.: Медицина, 1987. С. 239–316.
7. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965. 615 с.
8. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен Р. Ожирение и нарушения липидного обмена / Пер. с англ. М.: Рид Элсивер, 2010. 264 с.



9. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / Под ред. Л. Лилли; Пер. с англ. М.: БИНОМ. *Лаборатория знаний*. 2003. 598 с.
10. Савицкий И. В. Биологическая химия. К.: Выща шк., 1982. 471 с.
11. Чазов Е. И., Ушкалов А. Ф., Клембовский А. И. Ранние изменения артерий при экспериментальном атеросклерозе у обезьян. *Арх. пат.* 1963. № 11. С. 29–36.
12. Abela G. S. Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation. *J. Clin. Lipidol.* 2010. Vol. 4. P. 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2010.03.003>
13. Constantinides P. Experimental Atherosclerosis. Amsterdam – New York, 1965. 192 p.
14. Constantinides P. The morphological basis for altered endothelial permeability in atherosclerosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1977. Vol. 82. P. 969–974. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5\\_189](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5_189)
15. Constantinides P., Wiggers K. D. Electron microscopic autoradiographic study of lipoprotein entry into the arterial wall. *Am. J. Pathol.* 1973. Vol. 70. P. 82a.
16. Constantinides P., Wiggers K. D. Electron microscopic autoradiographic study of cholesterol passage across arterial and capillary endothelium. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* 1974. Vol. 362. P. 291–310. <https://doi.org/10.1007/BF00427078>
17. Duewell P., Kono H., Rayner K.J. et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010. Vol. 464. P. 1357–1361. <https://doi.org/10.1038/nature08938>
18. Florey H. W. Endothelium and atherosclerosis. *Lancet*. 1967. N 2. P. 1239–1241.
19. Hoff H. F., Lie J. T., Titus J. L. et al. Lipoproteins in atherosclerotic lesions. Localisation by immunofluorescence of apo-low density lipoproteins in human atherosclerotic arteries from normal and hyperlipoproteinemias. *Arch. Pathol.* 1975. Vol. 99. P. 253–258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/165805>
20. Mann G. V., Andrus S. V. Xanthomatosis and atherosclerosis produced by diet in an adult Rhesus Monkey. *J. Lab. Clin. Med.* 1956. Vol. 48. P. 539–550. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13367592>
21. Scott R. F., Morrisson E. S., Jarmolych J. et al. Experimental atherosclerosis in rhesus monkeys. I. Gross and light microscopy features and lipid values in serum and aorta. *Exp. Molec. Pathol.* 1967. Vol. 7. P. 11–33. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(67\)90036-6](https://doi.org/10.1016/0014-4800(67)90036-6)
22. Scott R. F., Jones R., Daoud A. S. et al. Experimental atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Cellular elements of proliferative lesions and possible role of cytoplasmic degeneration pathogenesis as studied by electron microscopy. *Exp. Molec. Pathol.* 1967. Vol. 7. P. 34–57. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(67\)90037-8](https://doi.org/10.1016/0014-4800(67)90037-8)
23. Smith E. B., Craid I. B., Diets H. S. Factors influencing accumulation and destruction of lipoprotein in atherosclerotic lesions. *International conf. on Atherosclerosis*. Edited by I. A. Carlson, R. Paoletti, C. R. Sistorv. G. Weber. New York, Raven Press, 1978. P. 49–56.
24. Stein O., Stein Y. The lipoproteins and arterial smooths muscle cells: uptake of VLDI, LDL, HDL. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1977. Vol. 82. P. 903–908. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5\\_178](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5_178)
25. Srinivasan S. R., Radnarkrishnamurtily B., Berenson G. S. Further studies on glycosaminoglycan-lipoprotein interactions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1977. Vol. 82. P. 155–159. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5_25)
26. Strong J. P., Eggen D. A., Jirge S. K. Atherosclerotic lesions produced in boboons by feeding an atherogenic diet for four years. *Exp. Molec. Pathol.* 1976. Vol. 24. P. 320–333. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(76\)90068-x](https://doi.org/10.1016/0014-4800(76)90068-x)
27. Taylor C. B., Cox G. E., Manalo-Esterella P. et al. Atherosclerosis in Rhesus Monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesterinemia induced by dietary fat and cholesterol. *Arch. Pathol.* 1962. Vol. 74. P. 16–34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13919925>
28. Weber G., Fabrrini P., Resi L. Arterial intimal changes in the early phases of experimental atherosclerosis. *Ateroscler. Rev.* 1979. Vol. 4. P. 265–276.
29. Woodard J. F., Srinivasan S. R., Zimny M. L. et al. Electron microscopic features of lipoproteinglycosaminoglycan complex from human atherosclerotic plaques. *Lab. Invest.* 1976. Vol. 34. P. 516–521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/178962>

## REFERENCES

- Anestiadi, V., & Nagornev, V. (1982). Morfogenes aterosclerosa [Morphogenesis of atherosclerosis]. Kishinev: Shtinitsa, 324. [Russian].
- Anichkov, N. N. (1947). Sosudy [Vessels]. *Chastnaya patologicheskaya anatomiya [Private pathological anatomy]*. Ed. A. I. Abrikosova. M.: Medgiz, 262–483. [Russian].

- Volkova, K. T. (1963). Atherosleros [Atherosclerosis]. *Patologicheskaya anatomiya cheloveka [Pathological human anatomy]*. Ed. A. I. Chistovicha. L.: Gosudarstvenoye isdatelstvo medicinskoj literatury, 230–245. [Russian].
- Gistologiya. Uchebnik [Histology: Textbook] (2002). Ed. E. G. Ulumbekova, Yu. A. Chelysheva. – M.: GEOTAR-MED, 672. [Russian].
- Davydovskij, I. V. (1958). Patologicheskaya anatomiya i patogenes bolesnej cheloveka [Pathological anatomy and pathogenesis of human diseases]. T. 2. M.: Medgiz. 689. [Russian].
- Klimov, A. N. (1987). Ateroskleros [Atherosclerosis]. *Preventivnaya kardiologiya: Rukovodstvo [Preventive Cardiology: A Manual]*. Ed. G. I. Kositskogo. M.: Medicina, 239–310. [Russian].
- Miasnikov, A. L. (1965). Gipertonicheskaya bolezn i aterosckleros [Hypertension and atherosclerosis]. M.: Medicina, 615. [Russian].
- Kronenberg, G. M., Melmed, Sh., Polonski, K. S., & Larsen, R. (2010). Ozhirenje i narusheniya lipidnogo obmena [Obesity and violations of lipid metabolism]. Trans. from English. M.: Rid Elsiver, 264. [Russian].
- Patofiziologiya zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy [Pathophysiology of diseases of the cardiovascular system]. Ed. L. Lilli. Trans. from English. M.: BINOM. *Laboratoriya znaniy*, 2003, 598. [Russian].
- Savitskij, I. V. (1982). Biologicheskaya chimiya [Biological chemistry]. Vyscha shkola, 471. [Russian].
- Chazov, E. I., Ushcalov, A. F., & Klembobskij, A. I. (1963). Rannie izmeneniya arterij pri eksperimentalnom ateroscleroze u obezyan [Early changes in arteries in experimental atherosclerosis in monkeys]. *Arkh. Patol.*, 11, 29–36. [Russian].
- Abela, G. S. (2010). Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation. *J. Clin. Lipidol*, 4, 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2010.03.003>
- Constantinides, P. (1965). Experimental Atherosclerosis. Amsterdam–New York, 192.
- Constantinides, P. (1977). The morphological basis for altered endothelial permeability in atherosclerosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 82, 969–974. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5\\_189](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5_189)
- Constantinides, P., & Wiggers, K. D. (1973). Electron microscopical autoradiographic study of lipoprotein entry into the arterial wall. *Am. J. Pathol.*, 70, 82a.
- Constantinides, P., & Wiggers, K. D. (1974). Electron microscopical autoradiographic study of cholesterol passage across arterial and capillary endothelium. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.*, Vol. 362, 291–310. <https://doi.org/10.1007/BF00427078>
- Duewell, P., Kono, H., Rayner, K.J., et al. (2010). NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 464, 1357–1361. <https://doi.org/10.1038/nature08938>
- Florey, H. W. (1967). Endothelium and atherosclerosis. *Lancet*, 2, 1239–1241.
- Hoff, H. F., Lie, J. T., Titus, J. L., et al. (1975) Lipoproteins in atherosclerotic lesions. Localisation by immunofluorescence of apo-low density lipoproteins in human atherosclerotic arteries from normal and hyperlipoproteinemias. *Arch. Pathol.*, 99, 253–258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/165805>
- Mann, G. V., & Andrus, S. V. (1956). Xanthomatosis and atherosclerosis produced by diet in an adult Rhesus Monkey. *J. Lab. Clin. Med.*, Vol. 48, 539–550. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13367592>
- Scott, R. F., Morrisson, E. S., Jarmolych, J., et al. (1967). Experimental atherosclerosis in rhesus monkeys. I. Gross and light microscopy features and lipid values in serum and aorta. *Exp. Molec. Pathol.*, Vol. 7, 11–33. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(67\)90036-6](https://doi.org/10.1016/0014-4800(67)90036-6)
- Scott, R. F., Jones, R., Daoud, A. S., et al. (1967). Experimental atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Cellular elements of proliferative lesions and possible role of cytoplasmic degeneration pathogenesis as studied by electron microscopy. *Exp. Molec. Pathol.*, Vol. 7, 34–57. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(67\)90037-8](https://doi.org/10.1016/0014-4800(67)90037-8)
- Smith, E. B., Craid, I. B., & Diets, H. S. (1978). Factors influencing accumulation and destruction of lipoprotein in atherosclerotic lesions. *International conf. on Atherosclerosis*. Ed. I. A. Carlson, R. Paoletti, C. R. Sistorv, G. Weber. New York, Raven Press, 49–56.
- Stein, O., & Stein Y. (1977). The lipoproteins and arterial smooths muscle cells: uptake of VLDI, LDL, HDL. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 82, 903–908. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5\\_178](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5_178)
- Srinivasan, S. R., Radnarkrishnamurtily, B., & Berenson, G. S. (1977). Further studies on glycosamino-glycan-lipoprotein interactions. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 82, 155–159. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5_25)
- Strong, J. P., Eggen, D. A., & Jirge, S. K. (1976). Atherosclerotic lesions produced in boboons by feeding an atherogenic diet for four years. *Exp. Molec. Pathol.*, 24, 320–333. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(76\)90068-x](https://doi.org/10.1016/0014-4800(76)90068-x)

- Taylor, C. B., Cox, G. E., Manalo-Esterella, P., et al. (1962). Atherosclerosis in Rhesus Monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesterinemia induced by dietary fat and cholesterol. *Arch. Pathol.*, 74, 16–34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13919925>
- Weber, G., Fabbrini, P., & Resi, L. (1979). Arterial intimal changes in the early phases of experimental atherosclerosis. *Atheroscler. Rev.*, 4, 265–276.
- Woodard, J. F., Srinivasan, S. R., Zimny, M. L., et al. (1976). Electron microscopic features of lipoprotein-glycosaminoglycan complex from human atherosclerotic plaques. *Lab. Invest*, 34, 516–521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/178962>

Отримано [Received] 12.02.2022

## ATHEROSCLEROSIS: CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY IN THE ARTERIES (generalization on the problem)

**V. K. Kazymyrko**, Doctor of Medical Science, Professor,  
[ORCID ID: 0000-0001-5187-2544](https://orcid.org/0000-0001-5187-2544), [Publons](#), [Scopus](#), [GoogleScholar](#), [kvk.gkf1@gmail.com](mailto:kvk.gkf1@gmail.com)

**T. S. Silantieva**, PhD in Medical Science, Associate Professor,  
[ORCID ID: 0000-0003-3729-6960](https://orcid.org/0000-0003-3729-6960), [Publons](#), [Scopus](#), [GoogleScholar](#), [silantieva14@ukr.net](mailto:silantieva14@ukr.net)

**A. G. Dubkova**, PhD in Medical Science, Associate Professor,  
[ORCID ID: 0000-0001-7415-2339](https://orcid.org/0000-0001-7415-2339), [Publons](#), [Scopus](#), [GoogleScholar](#), [dubkova2ag@gmail.com](mailto:dubkova2ag@gmail.com)

**A. S. Krylova**, PhD in Medical Science, Associate Professor,  
[ORCID ID: 0000-0002-7953-187X](https://orcid.org/0000-0002-7953-187X), [Publons](#), [GoogleScholar](#), [Ann\\_Krylova@bigmir.net](mailto:Ann_Krylova@bigmir.net)

**V. V. Kutovyi**, PhD in Medical Science, Assistant,  
[ORCID ID: 0000-0002-8308-091X](https://orcid.org/0000-0002-8308-091X), [Publons](#), [Scopus](#), [GoogleScholar](#), [kkk3007@bigmir.net](mailto:kkk3007@bigmir.net)

**L. N. Ivanitska**, PhD in Medical Science, Associate Professor,  
[ORCID ID: 0000-0003-2447-2072](https://orcid.org/0000-0003-2447-2072), [Publons](#), [Scopus](#), [GoogleScholar](#), [dr.liliya.ivanitska@gmail.com](mailto:dr.liliya.ivanitska@gmail.com)

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, <https://nuozu.edu.ua>, [office@nuozu.edu.ua](mailto:office@nuozu.edu.ua)  
Department of Therapy and Rheumatology, Kyiv, Ukraine, [revm1@nmapo.edu.ua](mailto:revm1@nmapo.edu.ua)*

**Abstract.** The paper summarizes the results of studying the cellular and molecular mechanisms of the development of inflammation in the arteries in atherosclerosis.

**Keywords:** atherosclerosis; inflammation in the arteries; cholesterol homeostasis disorders; properties of the cholesterol molecule; discolloidosis; cholesterol crystallization; damage to the membranes of lysosomes; acid hydrolases; inflammasomes.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.  
The authors declare no conflict of interest.

### Citation (APA):

Kazymyrko, V. K., Silantieva, T. S., Dubkova, A. G., Krylova, A. S., Kutovyi, V. V., & Ivanitska, L. N. (2022). Atherosclerosis: cellular and molecular mechanisms of the development of inflammatory in the arteries (generalization on the problem). *Likars'ka sprava*, (1–2), 25–39. [Ukrainian]. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(1-2\)-03](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(1-2)-03)

### Цитування (ДСТУ):

Казимирко В. К., Сілантьєва Т. С., Дубкова А. Г., Крилова А. С., Кутовий В. В., Іваніцька Л. М. Атеросклероз: клітинно-молекулярні механізми розвитку запалення в артеріях (узагальнення проблеми). *Лікарська справа*. 2022. (1–2), 25–39. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(1-2\)-03](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(1-2)-03)