

ПРОБЛЕМНА СТАТТЯ

DOI [10.31640/2706-8803-2021-\(5-8\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2021-(5-8)-02)

УДК 616.13-004.6-097



В. К. Казимирко, доктор медицинских наук, профессор,
ORCID ID: 0000-0001-5187-2544, Publons, Scopus, GoogleScholar,
kvk.gkf1@gmail.com

Т. С. Силантьева, кандидат медицинских наук, доцент,
ORCID ID: 0000-0003-3729-6960, Publons, Scopus, GoogleScholar,
silantieva14@ukr.net

А. Г. Дубкова, кандидат медицинских наук, доцент,
ORCID ID: 0000-0001-7415-2339, Publons, Scopus, GoogleScholar,
dubkova2ag@gmail.com

А. С. Крылова, кандидат медицинских наук, доцент,
ORCID ID: 0000-0002-7953-187X, Publons, GoogleScholar,
Ann_Krylova@bigmir.net

В. В. Кутовой, кандидат медицинских наук, ассистент,
ORCID ID: 0000-0002-8308-091X, Publons, Scopus, GoogleScholar,
kkk3007@bigmir.net

Л. Н. Иванецкая, кандидат медицинских наук, доцент,
ORCID ID: 0000-0003-2447-2072, Publons, Scopus, GoogleScholar,
dr.liliya.ivanitska@gmail.com

Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика, <https://www.nuozu.edu.ua>,
Кафедра терапии и ревматологии, Киев, Украина, revm1@nmapo.edu.ua

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ВОСПАЛЕНИЕ В АРТЕРИЯХ ИММУННЫМ?

Аннотация. Клинические и морфологические данные, которые бы доказали участие реакций гиперчувствительности, аутоиммунных и иммунокомплексных процессов в развитии гранулематоза в артериях при атеросклерозе, в медицинской литературе отсутствуют. В холестериновых гранулёмах (бляшках) не обнаруживаются маркёры иммунного воспаления – эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки (ГМЯК) Пирогова – Лангханса, а в ксантогранулёмах разной локализации присутствуют ГМЯК инородных тел. Гранулематоз в артериях индуцируется эндогенными посторонними (чужеродными) для межтканевой ткани интимы телами – очагами липидов, содержащими неантигенный, негидролизующий лизосомальными ферментами макрофагов холестерин. Это свойство его молекулы, кристаллизация и нерастворимость в крови и межтканевой жидкости – причина неразрешённого характера воспаления в артериях.

Ключевые слова: атеросклероз; отличия иммунного и неиммунного воспаления; индукция хронического продуктивного гранулематозного воспаления во внутренней оболочке артерий отложениями липидов, содержащими холестерин.

© В. К. Казимирко, Т. С. Силантьева, А. Г. Дубкова, А. С. Крылова, В. В. Кутовой, Л. Н. Иванецкая, 2021

Развивающееся воспаление в артериях авторы публикаций по проблеме атеросклероза обычно называют «иммунным». Воспаление в организме действительно тесно связано с иммунитетом: оно не развивается без альтерации, а в число факторов, вызывающих повреждение тканей, входят и иммунопатологические реакции [22–27]. Так, повреждением тканей и воспалительным ответом сопровождается прямое межклеточное взаимодействие между сенсibilизированными лимфоцитами и клетками-мишенями, но большинство иммунопатологических реакций, приводящих к повреждению тканей, вызывают развитие воспаления лишь вторично [25–27, 42].

Для уточнения роли системы иммунитета в развитии воспаления во внутренней оболочке артерий при атеросклерозе следует учесть особый вид этого воспаления – хроническое продуктивное (или пролиферативное) гранулематозное воспаление, индуцированное эндогенными инородными телами – посторонними для межклеточной ткани интимы отложениями липидов с преобладающим в них внеклеточным холестерином. Нужно также обратить внимание на принцип построения и клеточный состав холестериновых гранулём – основного морфологического проявления болезни. Известно, что без «холестерина и его транспортёров – атерогенных липопротеинов атеросклероза нет», но авторы продолжают искать другие причины воспаления. При этом отсутствует внимание к особому, характерному принципу строения атероматозных гранулём/бляшек и к физико-химическим свойствам холестерина, их роли в воспалении.

В то же время на разрезе бляшки мы видим классическую структуру гранулёмы инородных тел, с ядром, состоящим из кристаллов холестерина, пенистых клеток, жирового и клеточного детрита, волокон, а вокруг него наблюдаем под микроскопом скопление мононуклеаров, преимущественно макрофагов [17]. Учитывая, что гранулематоз может развиваться при реакциях гиперчувствительности, целесообразно проанализировать этот патологический процесс с дифференциально-диагностических позиций.

ОТЛИЧИЯ ИММУННОГО И ОБЫЧНОГО (НЕИММУННОГО) ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление, развивающееся вслед за иммунным ответом, отличается от обычного, возникающего при повреждении ткани каким-либо неантигенным фактором, темпом развития, количественными и качественными параметрами [18, 25–27, 29]. В возникновении иммунного воспаления участвуют иммуноглобулины (Ig) разных классов, многочисленные популяции иммунокомпетентных клеток, придающие ему характерные особенности. Неспецифическую клеточную реакцию, задача которой состоит в удалении чужеродного антигена, запускают лимфокины – продукты активированных Т-лимфоцитов.

Под влиянием колониестимулирующего фактора стволовые клетки костного мозга усиливают эффекторную систему. Лимфокины стимулируют функцию макрофагов, кооперацию с ними Т- и В-клеток, способствуют трансформации В-клеток в плазматические (ПК). Макрофаги способны активировать плазминовую систему и через неё фактор Хагемана, а также кинин-реагирующую систему и систему комплемента. В период неспецифической фазы иммунного ответа включаются механизмы, в конечном итоге реализующиеся картиной воспаления [18, 21–23].

Активированный фактор Хагемана инициирует при воспалении свёртывание крови, освобождающиеся компоненты активированного комплемента (C5a) осуществляют хемотаксический эффект для нейтрофильных гранулоцитов (НГ), лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов (ЭГ) и макрофагов. Медиаторы клеточной иммунной реакции через макрофаги индуцируют активизацию важных плазменных систем, продукты расщепления которых являются медиаторами гуморального звена иммунной и возникающей на её основе воспалительной реакции. В развитии воспаления играют роль иммунные комплексы (ИК), запускающие механизмы последовательных превращений комплемента с образованием C3a, C5a, C5–C7 [22, 23, 42].

Комплексы антиген-антитело и фактор Хагемана свёртывания крови, активирующий кининогеназу, повреждают ткани и иницируют воспаление. В основе иммунного воспаления, в отличие от неиммунного, лежат признаки качественного и количественного характера [25–28, 32]. Его морфологические признаки многообразны, иммунологические механизмы систематизированы и из них выделены те, которые индуцируют воспаление. Так, из шести иммунопатологических механизмов четыре трансформируются в воспаление, приобретающее характер иммунного [37, 41].

Раннее иммунное воспаление возникает при реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ):

1) при токсических иммунокомплексных реакциях (иммунный фактор – Ig, активация комплемента, иммунные комплексы);

2) при atopических и анафилактических реакциях (иммунный фактор – IgE-реагины, без комплемента). Общая морфологическая картина воспаления при токсических иммунокомплексных реакциях соответствует картине феномена Артюса. При этом изменяются стенки мелких артерий и вен в виде фибриноидного набухания, а в тяжёлых случаях – фибриноидного некроза. Стенки поражённых сосудов и окружающая ткань инфильтрируются НГ с примесью незернистых лейкоцитов. Фибриноидному изменению и некрозу подвергаются пучки коллагеновых волокон, сосуды становятся полнокровными, многие из них тромбируются.

При иммуногистохимическом исследовании в стенках сосудов обнаруживаются комплексы антиген-антитело-комплемент (ААК). При atopических и анафилактических реакциях иммунное воспаление сопровождается выраженным отёком, эмиграцией эозинофильных гранулоцитов и незернистых лейкоцитов. На поверхности клеток воспалительного инфильтрата при иммуногистохимическом исследовании наблюдается свечение IgE.

Позднее иммунное воспаление возникает при:

1) клеточной иммунной реакции (т. е. при гиперчувствительности замедленного типа – ГЗТ; иммунный фактор – Т-клетки и их субпопуляции в кооперации с В-клетками);

2) иммунных гранулематозных реакциях (иммунный фактор – Т-клетки и их субпопуляции, моноциты крови, лимфокины). При позднем воспалении на фоне ГЗТ наблюдается кооперированное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций – хелперов и супрессоров. Медиаторами воспаления являются лимфокины, продукты жизнедеятельности Т- и В-лимфоцитов [11, 38]. В поражённой ткани возникают диффузные лимфоплазмочитарные инфильтраты.

При позднем иммунном воспалении важную роль играют такие медиаторы ГЗТ, как фактор переноса (Лоуренса), проницаемости лимфатических узлов, лимфотоксин, лимфокины, в том числе фактор угнетения миграции макрофагов, фактор стимуляции макрофагов, митогенный, моноцитогенный и кожно-аллергический факторы, интерферон. Важная роль принадлежит макрофагам, которые стимулируются сенсibilизированными лимфоцитами, поддерживают очаг воспаления и регулируют его обмен.

Как при обычном воспалении, так и при иммунном ответе и иммунном воспалении действуют механизмы регуляции, среди которых ведущую роль играют простагландины, циклические нуклеотиды, адренергические и холинергические вещества. Центральное место в регулировании воспалительной реакции занимают циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ). Простагландины являются медиаторами воспаления и выполняют контроль за антигенной функцией лимфоцитов при ГЗТ. Выпадение этого контроля приводит к избытку лимфоцитов в ткани и хронизации воспаления. Лимфокины играют важную роль в формировании иммунных гранулём, они стимулируют миграцию макрофагов и их превращение в эпителиоидные клетки, синтетическую активность фибробластов, способствуют отграничению гранулём и их фиброзированию.

В целом иммунное воспаление характеризуется рядом общепатологических признаков [18, 22, 25–27]:

1) развивается в сенсibilизированном организме и тканях, отличается от обычного воспаления наличием в очаге разных классов Ig и типов иммунокомпетентных клеток;

2) возникает на основе иммунопатологических механизмов и складывается из двух фаз: а) иммунологической специфической, опосредуемой специфическими антигенореактивными и эффекторными клетками; б) неспецифической, определяемой большим набором клеток и их медиаторов, «запускаемой» вторично и составляющей основу иммунного воспаления (раннего или позднего);

3) развивается в результате взаимодействия гуморальных и клеточных механизмов (факторов): к первым относятся ИК в составе растворимого антигена и Ig разных классов при участии комплемента, ко вторым – Т-лимфоциты разных субпопуляций, В-лимфоциты и макрофаги (А-клетки);

4) по ходу воспаления может происходить смена гуморальных и клеточных механизмов, что отражается на морфологической картине воспаления;

5) характер воспалительной реакции, следующей за иммунным ответом, определяется качеством комплексов и особенностями клеточных коопераций при иммунном воспалении;

б) имеется склонность к самовоспроизведению и непрерывному течению с периодами затухания и обострения разной продолжительности.

Необходимо учесть, что при таких типах иммунопатологических механизмов, как реакции нейтрализации и активации (иммунный фактор – сенсibilизация гормонами, антитела к рецепторам клеток), иммунное воспаление не возникает. Оно также не возникает при таком механизме, как цитолитические и цитотоксические реакции (иммунный фактор – активация комплемента).

ГРАНУЛЕМАТОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Гранулёма (от греч. *granula* – зёрнышко) – продуктивное воспаление очагового характера, имеющее вид узелка размером от 1–2 мм до 1–3 см. Для него характерна аккумуляция и пролиферация преимущественно мононуклеарных лейкоцитов или комбинация мононуклеарных (моноцитарных) фагоцитов и ГМЯК [34, 36]. Формирование гранулём – саморегулирующийся процесс [30, 40]. Для их развития необходимы три условия:

1) наличие веществ, способных стимулировать созревание макрофагов;

2) стойкость раздражителя по отношению к фагоцитам (главное условие);

3) высокая местная концентрация раздражителя [30, 36].

Гранулематоз отражает несостоятельность или невозможность фагоцитоза, гранулёма «живёт», пока «живёт» раздражитель [24, 30]. Для этого он должен находиться в виде частиц, не подвергающихся полной деградации макрофагами, привлекаемыми в очаг воспаления. Одним из таких раздражителей является холестерин во всех его физико-химических состояниях (коллоид, жидкие и твёрдые кристаллы): полициклическое стероидное ядро его молекулы в фаголизосомах фагоцитов не гидролизуются (не перевариваются). Отсутствие в лизосомах макрофагов ферментов, способных разрушить стероидное ядро молекулы холестерина, отражается на всём ходе воспаления при атеросклерозе.

При поглощении модифицированных частиц ЛПНП их компонент – холестерин не поддается гидролизу, только молекула эфира холестерина расщепляется на молекулу неэтерифицированного (или свободного) холестерина и жирную кислоту. Эфиры имеют жидкокристаллическую структуру, а образующиеся молекулы свободного холестерина в тканях принимают форму твёрдых кристаллов. Те и другие в фаголизосомах не перевариваются ферментами, а поглощённые агенты, устойчивые к ферментам фагоцита, обычно повреждают его, ускоряют

естественную гибель. Так, переполнение макрофагов/пенистых клеток эфирами холестерина приводит к их гибели. *Апоптоз макрофагов/пенистых клеток в липидных очагах, как и их некроз, сопровождается выходом холестерина во внеклеточное пространство.*

Обычно поглощённые фагоцитами кристаллы, включая холестерин, повреждают мембраны фаголизосом с последующим выходом их содержимого в цитоплазму, а затем и вне клетки. Оказавшиеся вне клеток лизосомальные гидролитические (протеолитические) ферменты, активные формы кислорода (АФК) повреждают окружающие ткани, вызывают и поддерживают хроническое воспаление [28]. Повреждение мембран фаголизосом кристаллами сопровождается активацией цитоплазматических протеиновых комплексов – инфламмасом NLRP3, продукцией ИЛ-1 β и ИЛ-18 [33].

Таким образом, гибель макрофагов опосредует развитие и поддержание воспаления как при атеросклерозе, так и других кристаллиндуцируемых патологиях. Гранулематозная реакция в таких случаях лимитирует распространение процесса, локализует его, в чём и состоит её защитная функция.

В инициируемом хроническом продуктивном гранулематозном воспалении участвуют мононуклеары – макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки. Макрофаги, активированные в процессе незавершенного фагоцитоза в артериальной стенке ЛПНП, потерявших свою нативную структуру (модифицированных) и содержащих негидролизуюмый холестерин, образуют и выделяют ряд биологически активных веществ, модулирующих активность других клеток, хемокинов, привлекающих макрофаги и лимфоциты в очаги воспаления. В их число входят протеазы, переваривающие повреждённые элементы, и производные арахидоновой кислоты, усиливающие воспалительную реакцию, а также фактор роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), активирующие пролиферацию клеток неисчерченной мышечной ткани – КНМТ (гладкомышечных клеток – ГМК), фибробластов, ангиобластов.

Иммунные гранулёмы представляют собой скопления эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток (ГМЯК) Пирогова – Лангханса, лимфоцитов и образуются, когда организм не может справиться с повреждающим агентом, а также в ответ на вещества, вызывающие клеточный тип гиперчувствительности. Попав в очаг повреждения, макрофаги поглощают патогенный агент и активируются. Под воздействием собственных цитокинов и цитокинов, образуемых вновь прибывшими лимфоцитами и макрофагами, они превращаются в эпителиоидные клетки, теряющие подвижность и остающиеся в гранулёмах. Под действием γ -ИФН, продуцируемого Т-лимфоцитами, эти клетки могут сливаться друг с другом и образовывать ГМЯК.

Вокруг инородных (чужеродных) нерезорбируемых материалов образуются гранулёмы инородных тел. В их клеточный состав входят макрофаги, ГМЯК инородных тел, внутри которых можно разглядеть частицы инородного материала. Примером гигантоклеточных гранулём могут служить вызываемые кристаллами урата натрия подагрические гранулёмы – тофусы. В холестериновых гранулёмах отсутствуют как маркёры иммунного воспаления – эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки Лангханса, так и ГМЯК инородных тел. Однако ГМЯК инородных тел присутствуют в ксантогранулёмах больных с семейной гиперхолестеринемией и именуется клетками Туттона [3].

Различие в клеточном составе холестериновых гранулём в артериях и ксантогранулём объясняется тем, что морфологические особенности воспалительной реакции определяются локализацией, анатомическими особенностями воспаленного органа, этиологией и длительностью воспаления [18, 21, 22]. Атеросклеротические гранулёмы во внутренней оболочке артерий по гистиоструктуре – зрелые макрофагальные гранулёмы, или простые фагоцитомы [6, 7].

Таким образом, продуктивное гранулематозное воспаление, вызванное нерастворимыми или медленно разрушающимися (персистирующими) раздражителями, сопровождается образованием гранулём, представляющих собой компактные скопления макрофагов [22, 36].

Эти скопления могут сопровождаться инфильтрацией лимфоцитами, ПК, НГ и ЭГ, наличием фибробластов, развитием деструктивных изменений, некроза, склероза [34–36]. Этиологические факторы гранулематоза эндогенных инородных тел чаще всего включают продукты повреждённых тканей и нарушенного обмена веществ. В большинстве случаев гранулём, образующихся вокруг инородных тел, отмечается «неиммунное» воспаление, неиммунная реакция мононуклеарных фагоцитов на нерастворимый стимул. В неиммунных гранулёмах, образующихся вокруг инородных тел, преобладают механизмы ауторегуляции за счёт простагландинов и других производных арахидоновой кислоты, синтезируемых макрофагами [36].

Важную роль в них играют производные ряда систем – калликреин–кининовой, свёртывания крови и фибринолиза. В механизмах воспаления в иммунных и неиммунных гранулёмах большое значение имеют лизосомальные протеазы макрофагов. *Гранулематозный ответ резко усиливается и ускоряется при наличии реакции ГЗТ [28, 35]. Наличие в гранулёмах эпителиоидных клеток – свидетельство участия в их образовании этой реакции. Макрофаги захватывают чужеродные агенты посредством фагоцитоза или пиноцитоза, расщепляют их и антигенные детерминанты представляют Т- и В-лимфоцитам. А от реакции Т-клеток на антиген зависит, каким быть воспалению: иммунным или неиммунным.*

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГРАНУЛЁМ

Наиболее рациональной считается рабочая классификация гранулём, разработанная А. И. Струковым и О. Я. Кауфманом [28].

По **этиологии** авторы выделяют:

А. Гранулёмы установленной этиологии:

I. Инфекционные.

II. Неинфекционные:

1) пылевые – пыли неорганические;

2) пылевые – пыли органические;

3) медикаментозные;

4) гранулёмы вокруг инородных тел: а) экзогенных; б) эндогенных.

Б. Гранулёмы неустановленной этиологии.

По **гистологическим признакам** выделяют:

I. Зрелые макрофагальные гранулёмы:

1) без гигантских многоядерных клеток;

2) без эпителиоидных клеток;

3) с гигантскими многоядерными клетками;

4) с небольшим количеством эпителиоидных клеток;

5) с наличием инородных частиц.

II. Эпителиоидно-клеточные гранулёмы:

1) с гигантскими многоядерными клетками;

2) с фиброзными изменениями;

3) с некрозом в центре;

4) с казеозным некрозом;

5) с фибриноидным некрозом;

6) с нагноением в центре.

По **патогенезу** выделяют:

I. Иммунные гиперчувствительные гранулёмы:

1) иммунные гранулёмы, возникающие на основе гранулематозной гиперчувствительности (ГГ) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) с преобладанием в структуре гранулёмы эпителиоидных клеток;

- 2) с установленным антигеном;
- 3) с неустановленным антигеном.

II. Иммунные гранулёмы, возникающие в результате гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), повышением сосудисто-тканевой проницаемости, развитием гранулематозно-некротического васкулита (антиген в большинстве случаев не устанавливается).

III. Иммунные гранулёмы смешанного типа:

- 1) с установленным антигеном, инфекционно-аллергические;
- 2) гранулёмы с неустановленным антигеном;
- 3) иммунные гранулёмы при лекарственной гиперчувствительности, иммуно-аллергические.

IV. Неиммунные гранулёмы, участие иммунных механизмов при образовании которых не доказано:

- 1) неиммунные гранулёмы инфекционно-токсические, возникающие при острых инфекционных заболеваниях;
- 2) неиммунные гранулёмы токсические (большинство как экзогенных, так и эндогенных гранулём, образующихся вокруг инородных тел).

Как видим, к «иммунным» гранулёмам авторы классификации относят:

- 1) возникающие на основе гранулематозной гиперчувствительности и гиперчувствительности замедленного типа;
- 2) на основе гиперчувствительности немедленного типа;
- 3) иммунные гранулёмы смешанного типа;
- 4) иммунные гранулёмы при лекарственной гиперчувствительности, или иммуноаллергические.

Течение «иммунных» процессов, связанных с реакциями антиген-антитело и клеточным цитотоксизмом, обеспечивает система Т- и В-лимфоцитов и их проявлением является иммунное воспаление [25–28]. К неиммунным гранулёмам отнесены те, в образовании которых не доказано участие иммунных механизмов. Как отмечено выше, продуктивное гранулематозное воспаление (гранулематоз) развивается в рамках СМФ. Оно возникает в результате действия на эту систему инфекционных агентов или химических веществ. Развивающиеся гранулёмы отграничивают патогенный агент от здоровых тканей, обеспечивают его фагоцитоз и элиминацию.

Общепризнанной схемой клеточных превращений является: моноцит – макрофаг – эпителиоидная клетка – гигантская многоядерная клетка типа Пирогова – Лангханса (гигантская многоядерная клетка инородных тел). Сначала в зону воспаления мигрируют моноциты крови, они трансформируются в макрофаги, количество которых в поле воспаления постепенно увеличивается. Макрофаги выполняют фагоцитарную и секреторную функцию, выделяют монокины, привлекают фибробласты и ГМК (в ткань внутренней оболочки артерий из средней оболочки), активируют неоангиогенез капилляров в гранулёмах. В инфильтратах выявляют лимфоциты, иногда ПК. Постепенно клетки инфильтрата погибают и остаются преимущественно ГМК (в гранулёмах/бляшках) и фибробласты. В иммунных гранулёмах зрелые макрофаги сначала трансформируются в эпителиоидные клетки (рис. 1) [22], а в дальнейшем – в гигантские многоядерные клетки типа Пирогова – Лангханса (рис. 2) [28], (рис. 3) [22]). В ГМЯК типа Пирогова – Лангханса ядра расположены по периферии, а в ГМЯК инородных тел – в центре (рис. 4) [22].

Таким образом, гранулематоз выражается в формировании вокруг фагоцитирующих клеток, содержащих персистирующий антиген, скопления различных клеточных элементов, привлечённых цитокинами. В иммунных гранулёмах обязательно присутствуют основные эффекторы ГЗТ – Т-лимфоциты, а также эпителиоидные клетки, в которые превращаются макрофаги при длительной активации. Клеточный состав гранулём определяется характером антигена (аллергена) и спектром выделяемых цитокинов.

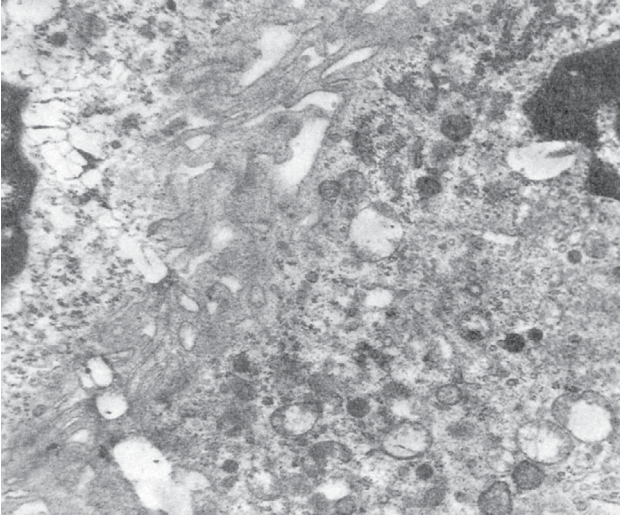


Рис. 1. Фрагмент цитоплазмы эпителиоидной клетки. Характерно наличие пальцевидных выростов на поверхности; в цитоплазме имеется множество везикул. × 5600

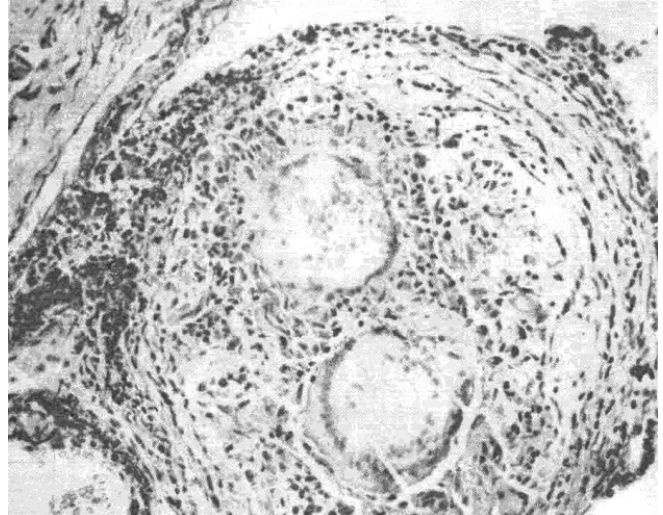


Рис. 2. Эпителиоидно-клеточная гранулёма с двумя гигантскими многоядерными клетками Пирогова – Лангханса. Окраска гематоксилин-эозином. × 150 (препарат О. О. Орехова)

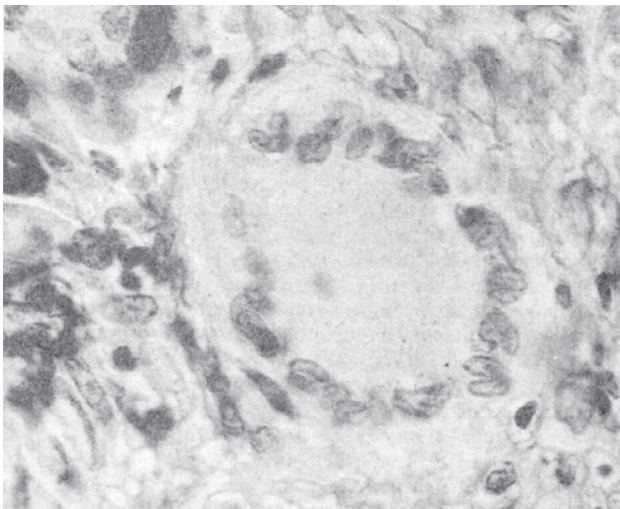


Рис. 3. Гигантская многоядерная клетка Пирогова – Лангханса с упорядоченным кольцевидным расположением ядер по периферии клетки. Окраска гематоксилин-эозином. × 1050 (иммерсия)

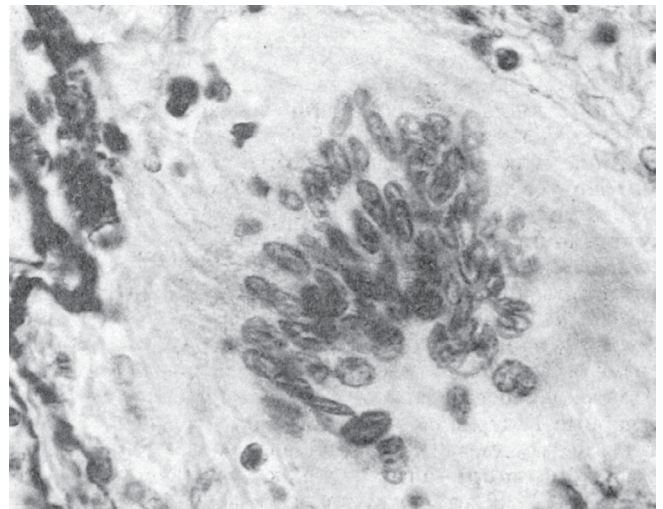


Рис. 4. Гигантская многоядерная клетка инородных тел; ядра сгруппированы в центре. Окраска гематоксилин-эозином. × 1050 (иммерсия)

В иммунных гранулёмах присутствуют также ГМЯК *Пирогова – Лангханса*. В их центре находятся эпителиоидные клетки и макрофаги, они окружены лимфоцитами и ПЯЛ. В центре развивается некроз, а по периферии наблюдаются проявления фиброплазии. Клетки в очаге задерживаются под влиянием факторов торможения миграции макрофагов и лейкоцитов. В результате происходит поглощение и переваривание бактерий и вирусов, разрушение клеток трансплантатов.

При иммунном гранулематозном воспалении важную роль играют цитокины ИЛ-3, ИЛ-6, ИФН- γ : они обуславливают активацию макрофагов Т-лимфоцитами. ФНО- α способствует превращению макрофагов в эпителиоидные клетки, обеспечивает самоподдерживающийся характер гранулём, индуцирует слияние эпителиоидных клеток и образование клеток Пирогова – Лангханса. *Антитела к ФНО- α , наоборот, предотвращают формирование гранулём при ГЗТ.* Процессы альтерации при ГЗТ осуществляют Т-киллеры. Нужно учитывать, что гранулёмы на основе

ГЗТ могут иметь не только инфекционную, но и неинфекционную природу. Например, поступающий в организм такой экзогенный инородный агент как бериллий, будучи гаптенем, вызывает развитие иммунных гранулём [28]. Гранулематозному воспалению, развивающемуся на основе ГЗТ, присуща иммунологическая специфичность, оно передаётся Т-лимфоцитами, подавляется в эксперименте на животных с помощью тимэктомии или антилимфоцитарного глобулина (сы-воротки) [34, 35, 38].

Как отмечено выше, гранулематоз – процесс саморегулирующийся: размножение и трансформация клеток гранулёмы регулируется медиаторами – монокинами и лимфокинами [30, 40], которые являются медиаторами гранулематоза на основе ГЗТ [38, 39, 41]. Как установлено в опытах *in vitro*, лимфоциты способствуют привлечению моноцитов/макрофагов и их созреванию. В гранулёму постоянно мигрируют моноциты, вначале вместе с ними в очаг поступают НГ, позднее их приток прекращается, а миграция моноцитов продолжается с трансформацией в макрофаги. Часть макрофагов покидает гранулёму и оседает в регионарных лимфатических узлах. Сами макрофаги разнородны, их активность различается, они вырабатывают гемопоэтины (М-КСФ, ГМ-КСФ), стимулирующие образование моноцитов в костном мозге [14] и *приток клеток в инфильтрат продолжается, пока активны макрофаги.*

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Состояние иммунной системы у больных атеросклерозом изучалось на протяжении нескольких десятилетий. Полученные авторами результаты противоречивы. У больных в возрасте 40–60 лет выявлено снижение содержания в крови гуморального тимического фактора, количества Т-лимфоцитов, включая Т-супрессоров, способности лимфоцитов к реакции бласттрансформации (РБТЛ), извращение регуляторного индекса [1, 2, 8, 15].

Наиболее низкие показатели Т-системы иммунитета наблюдаются у больных с высоким уровнем в крови триглицеридов и ЛПОНП. Снижение супрессорной активности Т-лимфоцитов, их способности к бласттрансформации выявлено у кроликов, получающих атерогенный рацион. Не установлено зависимости РБТЛ периферической крови к ФГА от типа гиперлиппротеинемии. Количество ЕАС-РОК и В-лимфоцитов в крови больных атеросклерозом и здоровых одинаково и соответствует норме. Отмечается тенденция к стимуляции образования у больных атеросклерозом Ig основных классов, в основном IgG. У них страдает степень завершенности реакции фагоцитоза ПЯЛ.

Авторы [8] констатируют, что у данной категории больных наблюдается дефицит преимущественно Т-звена иммунитета, угнетение супрессорных механизмов с появлением функционально неполноценных незрелых Т-лимфоцитов в периферической крови и несущественным изменением гуморальных иммунных реакций. В крови больных атеросклерозом исследователи определяют антитела к различным тканям и клеткам, ИК. Обнаружение ИК, антител к ЛПНП, ЛПОНП, структурным тканям артериальной стенки, дало авторам основание предполагать участие в патогенезе атеросклероза аутоиммунных, иммунокомплексных процессов [9, 10, 20]. Хотя такие процессы, по мнению Р. В. Петрова [19], не следует считать аутоиммунными. В настоящее время считается, что аутоиммунные процессы – один из механизмов нормальной деятельности иммунной системы, позволяющий ей контролировать и регулировать структурный и биохимический гомеостаз. Их подразделяют на физиологические (гомеостатические) и патологические.

Физиологические аутоиммунные процессы – это антигензависимое взаимодействие клеток иммунной системы между собой, с клетками и межклеточными структурами других систем. Они участвуют в контроле постоянства внутренней среды. *Аутоантитела являются нормальным и постоянным компонентом иммунной системы, их активность контролируется регуля-*

торными субпопуляциями Т-лимфоцитов и другими механизмами [5]. В то же время цитотоксические аутоантитела и лимфоциты в норме не выявляются. Титры различных аутоантител повышаются практически при всех заболеваниях, старении, стрессе, беременности [12, 13].

У здоровых людей в крови обнаруживаются антитела к липопротеинам, эластину, коллагену, белкам цитоскелета, миелину, С3-фрагменту комплемента, альбумину, β -макроглобулину, тимоцитам, нейронам и нейроглиальным клеткам, митохондриям, ферментам, нативным нуклеогистонам, ДНК, кариолемме, другим клеткам и тканям [4]. У здоровых обнаруживаются иммуноглобулины к тестисулам, корковому веществу надпочечников, белковым гормонам, цитокинам, антигенам гипофиза. Эти обстоятельства раньше служили причиной расширения числа аутоиммунных болезней. В норме аутоантитела определяются и у абсолютно здоровых. У них вырабатываются аутоантитела к различным белковым и небелковым аутоантигенам. Они не повреждают собственные клетки из-за низких титров, отсутствия или «молчания» соответствующих аутореактивных клонов, быстрого эндоцитоза комплексов антитело-рецептор. Отнести атеросклероз к категории аутоиммунных болезней не имеется достаточных оснований.

Истинная аутоиммунная болезнь должна отвечать ряду критериев:

- 1) сыворотка или Т-клетки больного донора должны производить расстройство у реципиента;
- 2) выделяются или присутствуют аутореактивные элементы иммунной системы;
- 3) выделены или охарактеризованы аутоантиген-мишени;
- 4) оказывают эффект лечебные воздействия, ослабляющие иммунитет;
- 5) имеется модель болезни на животных, воспроизводимая при спонтанном нарушении ауто-толерантности или путём иммунизации.

Этим и другим критериям атеросклероз не отвечает, а препараты, подавляющие аутоиммунные процессы (глюкокортикоиды, цитостатики), ускоряют его развитие. Достоверным признаком аутоиммунной патологии является наличие положительных клеточных реакций, так как в основе истинно аутоиммунных (аутоаллергических) процессов лежит гиперчувствительность замедленного типа [31].

Следует учитывать то, что у больных с нарушением иммунологического гомеостаза обычно возникают *структурные морфологические изменения в костном мозге, вилочковой железе (тимусе) и периферической лимфатической системе*, обусловленные иммунными реакциями гуморального и клеточного типов. У лиц, страдавших атеросклерозом, такие изменения патологии не описывают. При антигенной стимуляции (сенсбилизации) в периферической лимфатической ткани обычно возникает макрофагальная реакция, гиперплазия лимфоцитов с их дальнейшей плазмоцитарной трансформацией. Эти изменения сопровождаются повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, отёком интерстиция, накоплением в нём белково-полисахаридных веществ.

Такие изменения, выраженные в наибольшей степени в лимфатических узлах и селезёнке, для больных атеросклерозом не характерны. При атеросклерозе не наблюдаются морфологические признаки цитотоксических реакций. *У больных нет признаков токсического воздействия на клетки циркулирующих ИК, включающих компоненты комплемента* (снижение содержания комплемента в крови для атеросклероза не характерно [15]). *У них отсутствуют признаки клеточного цитолиза, обусловленного действием на ткани эффекторных клеток – лимфоцитокиллеров и макрофагов, не наблюдается клинических проявлений реакции ГНТ*, в основе которой лежат цитотоксические цитолитические реакции, а также реакции токсических ИК. Альтернативно-экссудативные изменения преобладают над репаративными, характерны фибринозный или фибринозно-геморрагический экссудат, пролиферация эндотелия, адвентиции сосудов, совпадающие по времени с появлением мононуклеарно-гистиоцитарных элементов. *Чаще всего это отмечается при феномене Артюса, не характерном для атеросклероза.*

Если бы гранулёмы, формирующиеся вокруг отложений холестерина, были проявлением реакции ГНТ, то, наряду с определением в крови ЦИК, у больных должны наблюдаться морфологические признаки поражения капилляров, артерий и венул, повышение сосудисто-тканевой проницаемости, развитие гранулематозно-некротического васкулита. А такие поражения, не свойственные атеросклерозу, патоморфологи не описывают. Обычно ЦИК фиксируются на базальных мембранах мелких сосудов и капилляров, в стенках сосудов различных тканей они инициируют множественные очаги острого воспаления.

Наиболее типичные поражения наблюдаются в мелких и средних артериях мышечного типа. Активность васкулита может быть высокой, с развитием фибриноидного некроза, при этом все слои стенок сосудов могут инфильтрироваться НГ. Типовым примером иммунокомплексной патологии является феномен Артюса, когда антиген и антитела взаимодействуют непосредственно в тканях, особенно в стенках сосудов; при этом в центре деструктивных процессов находятся НГ. Такие проявления обычно имеют место при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ). У больных атеросклерозом они не наблюдаются.

Структурно измененные (модифицированные) ЛПНП, ЛПОНП, их комплексы с IgG или IgM расцениваются фагоцитами как «чужие» и поглощаются ими через скавенджер-рецепторы, подобно другим потерявшим нативную структуру молекулам, фрагментам клеток и тканей организма [16]. В настоящее время нет убедительных данных, позволяющих утверждать, что холестериновые гранулёмы в артериях при атеросклерозе являются иммунными и связаны с ГЗТ. Морфологическим проявлением реакций ГЗТ могут быть гранулёмы с присутствием в них эпителиоидных клеток, однако их наличие в гранулёмах/бляшках патоморфологами не описано. Атеросклероз – это болезнь врождённого иммунитета, при которой фагоцитоз и гибель переполненных эфирами и кристаллами холестерина пенистых клеток с выходом во внеклеточное пространство лизосомальных гидролитических (протеолитических) ферментов и активных форм кислорода, активацией инфламмасом NLRP3 и синтеза ИЛ-1 β , ИЛ-18 [33], является условием развития воспаления в артериях. В данном случае гранулематозное воспаление возникает в рамках деятельности СМФ.

В «поле» воспаления находится большое количество макрофагов, которые выделяют монокины, привлекают ГМК из средней оболочки и фибробласты, активируют регенерацию и новообразование сосудов. Ещё раз подчеркнём, что в атеросклеротических гранулёмах трансформация макрофагов в эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки Пирогова – Лангханса патоморфологами до настоящего времени не описана. В ксантогранулёмах обнаруживаются ГМЯК инородных тел, подтверждая их неиммунное происхождение. Эти клетки, обнаруживаемые в ксантогранулёмах различной локализации у больных с семейной ГХС, именуется клетками Туттона и имеют вблизи своего центра характерные множественные ядра, окружённые пенистой цитоплазмой. В ксантогранулёмах содержатся также гистиоциты (макрофаги), нейтрофильные гранулоциты, фибробласты и фиброзная ткань [3]. При гомозиготной форме семейной ГХС ксантогранулёмы появляются на коже уже в детском возрасте.

Итак, гранулёмы/бляшки в артериях при атеросклерозе, в соответствии с рабочей классификацией гранулём А. И. Струкова и О. Я. Кауфмана, определяются следующим образом. По **этиологии**: как неинфекционные гранулёмы вокруг эндогенных инородных тел. По **гистологическим признакам**: как зрелые макрофагальные гранулёмы без эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, с наличием чужеродных частиц холестерина. По **патогенезу**: как неиммунные гранулёмы, участие иммунных механизмов в их образовании не доказано; они – неиммунные токсические гранулёмы, отграничивающие (изолирующие) патологический агент (отложения липидов с преобладающим холестерином) от здоровых тканей.

ВЫВОДЫ

1. *Причинным (клиникообразующим) фактором атерогенеза является холестерин. Многочисленные факторы риска атеросклероза – это условия развития болезни. Её основным морфологическим проявлением являются неиммунные токсические гранулёмы вокруг эндогенных инородных тел, развивающиеся в рамках системы мононуклеарных фагоцитов. В этих зрелых макрофагальных гранулёмах (или простых гранулёмах, фагоцитомах) отсутствуют маркёры иммунного воспаления – эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки Пирогова – Лангханса. Ксантогранулёмы, в отличие от гранулём во внутренней оболочке артерий, содержат гигантские многоядерные клетки инородных тел, именуемые клетками Туттона, что подтверждает неантигенность холестерина и зависимость морфологии воспаления от характера ткани, в которой оно развивается.*

2. *Используемый патологами и патофизиологами термин «неиммунные гранулёмы» не совсем корректный, так как макрофаги являются не только главными клетками системы мононуклеарных фагоцитов: они участвуют в специфических формах реагирования на чужеродные субстанции – принимают участие в подготовке антигенов и переработке их в иммуногенную форму, а также в кооперации Т- и В-лимфоцитов, необходимой для инициирования иммунного ответа. Однако этот термин лаконично указывает на то, что в механизме развития таких гранулём не участвуют антитела, иммунокомплексные процессы и реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов.*

3. У больных атеросклерозом, как и у здоровых, в крови обнаруживаются антитела к самым различным клеткам и тканевым структурам, а также иммунные комплексы. Такие процессы не носят токсический характер, играют регуляторную роль и не так давно были причиной необоснованного расширения количества аутоиммунных заболеваний. В организме людей, страдающих атеросклерозом, патоморфологи не обнаруживают (не описывают) *морфологические признаки* реакции центральных и периферических органов иммунной системы на антигенную стимуляцию (сенсibiliзацию). У больных с этой патологией также отсутствуют характерные специфические *клинические проявления* иммунных нарушений.

4. Антицитокиновые препараты позволяют блокировать на молекулярном уровне некоторые звенья развития неиммунного воспалительного гранулематозного процесса в артериях больных атеросклерозом, что приводит к снижению интенсивности воспаления в них.

ПЕРСПЕКТИВА

Научные исследования следует сконцентрировать на определении режимов антицитокиновой терапии с целью сдерживания роста гранулём с учётом центральной роли в атеросклеротическом гранулематозе ФНО- α , ИЛ-1 β , тромбоцитарного фактора роста (PDGF).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганджа И. М. Функциональное состояние Т-клеток-супрессоров при атеросклерозе // *Врачебное дело*. – 1980. – № 4. – С. 74–76.
2. Ганджа И. М., Мягкая И. П., Бобрик М. М. Показатели иммунитета при различных типах гиперлипидемии // *Физиологический журнал*. – 1982. – № 4. – С. 410–416.
3. Денисов Л. Н. Гиперхолестеринемия // В кн.: *Ревматические болезни* / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М.: Медицина. – 1997. – С. 471–474.
4. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патофизиология воспаления // *Общая патофизиология (с основами иммунопатологии)*. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 656 с.
5. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергия / Пер. с нем. – М., 1990. – Т. 2–3. – 368 с.
6. Казимирко В. К. Атеросклероз. – К.: Морион, 2007. – 200 с.
7. Казимирко В. К., Флегонтова В. В., Гаврилин В. А., Пилькевич Н. Б. Гранулематозные болезни: Уч. пособие для врачей в вопросах и ответах. – Луганск: СПД Резников В. С., 2009. – 420 с.

8. Караулов А. В. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Медицина, 2002. – 651 с.
9. Климов А. Н. Некоторые вопросы патогенеза атеросклероза // *Кардиология*. – 1976. – № 2. – С. 12–17.
10. Климов А. Н. Атеросклероз // *Превентивная кардиология* / Под ред. Г. И. Косицкого. – М.: Медицина, 1987. – С. 239–310.
11. Коен С., Йошида Т. (Cohen S., Yoshida T). Реакции, опосредованные лимфокинами // *Механизмы иммунопатологии* / Под ред. С. Коена, П.А. Уорда, Р. Т. Мак-Класки. – М.: Медицина, 1983. – С. 62–84.
12. Лямперт И. М. Аутоиммунитет // *Успехи современной биологии*. – 1979. – Т. 81, № 2. – С. 274–290.
13. Лямперт И. М. Иммунологические механизмы, имеющие значение при возникновении аутоиммунного процесса // *Вестник Академии медицинских наук СССР*. – 1988. – № 5. – С. 12–20.
14. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1983. – 254 с.
15. Мягкая И. П. Атеросклероз // *Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов* / Под ред. И. М. Ганджи. – К.: Здоровья, 1985. – С. 75–97.
16. Николаев А. Я. Биологическая химия. – М.: Мед. информ. аг-во, 2007. – 568 с.
17. Пальцев М. А., Аничков Н. М. Патологическая анатомия: Учебник. В 2-х т. – М.: Медицина, 2001. – Т. 2. – 736 с.
18. Пауков В. С., Серов В. В. Сущность воспаления, его место в биологии и медицине // *Воспаление. Руководство для врачей* / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 30.
19. Петров Р. В. Иммунология. – М.: Медицина, 1982. – 368 с.
20. Пигаревский П. В., Нагорнев В. А., Зубжицкий Ю. Н. Имунокомпетентная система кроликов при экспериментальном атеросклерозе // *Архив патологии*. – 1980. – № 3. – С. 40–46.
21. Серов В. В. Воспаление // *Патологическая анатомия* / Под ред. В. В. Серова, М. А. Пальцева. – М.: Медицина, 1998. – С. 146.
22. Серов В. В., Пауков В. С. Воспаление: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
23. Серов В. В., Пальцев М. А. Патологическая анатомия. Курс лекций: Учеб. пособие. – М.: Медицина, 1998. – 640 с.
24. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
25. Струков А. И. Механизмы иммунного воспаления // *Вестник Академии медицинских наук СССР*. – 1979. – № 11. – С. 76–84.
26. Струков А. И. Новые аспекты учения о воспалении (иммунное воспаление) // *Архив патологии*. – 1981. – Вып. 1. – С. 3–12.
27. Струков А. И., Грицман А. Ю. Иммунное воспаление // *Морфологические основы иммунопатологических процессов и болезней* / Под ред. В. В. Серова. В 2-х т. – М., 1978. – Т. 1. – С. 3–54.
28. Струков А. И., Кауфман О. Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. – М.: Медицина, 1989. – 176 с.
29. Струков А. И., Серов В. В., Саркисов Д. С. Общая патология человека: Рук-во для врачей. В 2-х т. – М.: Медицина, 1990. – Т. 2, 416 с.
30. Чернух А. М. Воспаление. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
31. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С. Механизмы формирования и биологическая роль аутоиммунизации // *Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней*. – К.: Здоровья, 1985. – С. 3–18.
32. Шехтер А. Б., Серов В. В. Воспаление и регенерация // *Воспаление: Рук-во для врачей* / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 200.
33. Abela G. S. Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2010. – Vol. 4. – Iss. 3. – P. 156–164. – <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2010.03.003>
34. Adams D. O. The granulomatous inflammatory response // *American Journal of Pathology*. – 1976. – Vol. 84, No 1. – P. 164 – 191.
35. Adams D. O. The Biology of the granuloma. Pathology of granuloma / Ed. H. Joachim. New York, 1983. – P. 1–20.
36. Epstein W. L. Foreign body granulomas. Basic and clinical aspects granulomatous diseases / Ed. D. L. Boros, T. Yochida. – New York, 1980. – P. 133–148.
37. Clinical aspects of immunology / Ed. P. Gell, K. Coombs. 3-rd ed. – Oxford: Blackwell, 1975. – 1754 p.
38. Cohen M. C., Cohen S. Cellular hypersensitivity and inflammation // *Current topics in pathology. Inflammatory Reaction* / Ed. H. Novat. – Berlin, 1979. – P. 239–258.
39. Cohen S., Yoshida T. Lymphokine mediated reactions // *Mechanisms of immunopathology* / Ed. J. Wiley. – New York – Toronto, 1978. – P. 49–69.
40. Jonhson, K., Ziff M. Lymphokine stimulation of collagen accumulation // *Journal of clinical investigation*. – 1976. – Vol. 58. – P. 240–249.
41. Sell S. Immunopathology // *American Journal of Pathology*. – 1978. – Vol. 90, No 1. – P. 211–284.

42. Ward P., Hill, J. C5 chemotactic fragments produced by enzyme in lysosomal granules in neutrophils // *Journal of immunology*. – 1970. – Vol. 104. – P. 135.

REFERENCES

- Gandzha, I. M. (1980). Funkcionalnoe sostoyanie T-kletok-supressorov pri aterosklerose [Functional state of suppressor T-cells in atherosclerosis]. *Vrachebnoe delo*, 4, 74–76 [Russian].
- Gandzha, I. M., Myagkaya, I. P. & Bobrik, M. M. (1982). Pokazateli immuniteta pri razlichnyh tipah giperlipidemij [Immunity indices in different types of hyperlipidemia]. *Fiziologicheskii zhurnal*, 4, 410–416 [Russian].
- Denisov, L. N. (1997). Hypercholesterolemiya. *Revmaticheskie bolesni* [Hypercholesterolemia. *Rheumatic diseases*]. Ed. V. A. Nasonova, N.V. Bunchuk. M.: Medicina, 471–474 [Russian].
- Zaichik, A. S. & Churilov, L. P. (2005). Patofiziologiya vospaleniya. *Obschaya patofiziologiya (s osnovami immunopatologii)*. [Pathophysiology of inflammation. *General pathophysiology (with the basics of immunopathology)*]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb, 656 p. [Russian].
- Jeger, L. (1990). Klinicheskaya immunologiya i allergiya [Clinical Immunology and Allergy]. Translation from German. M., 2–3, 368 p. [Russian].
- Kazymyrko, V. K. (2007). Ateroskleros [Atherosclerosis]. K.: Morion, 200 p. [Russian].
- Kazymyrko, V. K., Flegontova, V. V., Gavrilin, V. A. & Pilkevich, N. B. (2009). *Granulematosnye bolesni: Uch. posobie dlya vrachei v voprosach i otvetach* [Granulomatous diseases: Study guide for doctors in questions and answers]. Lugansk: SPD Resnikov V. S., 420 p. [Russian].
- Karaulov, A.V. (2002). Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical Immunology and Allergology]. M.: MIA, 651 p. [Russian].
- Klimov, A. N. (1976). Nekotorye voprosy panogeneza ateroskleroza [Some questions of the pathogenesis of atherosclerosis]. *Kardiologiya*, 2, 12–17 [Russian].
- Klimov, A. N. (1987). Ateroskleros. *Preventivnaya kardiologiya* [Atherosclerosis. *Preventive cardiology*]. Ed. G. I. Kositsky. M.: Medicina, 239–310 [Russian].
- Koen C. & Iochida T. (1983). Reakcii oposredovannye lymfokinami. *Mechanizmy immunopathologii*. [Reactions mediated by lymphokines. *Mechanisms of immunopathology*]. Ed. C. Koen, P. A. Uard, P. N. Mak-Klaski. M.: Medicina, 62–84 [Russian].
- Lyampert, I. M. (1979). Autoimmunitet [Autoimmunity]. *Uspehi sovremennoy biologiji*, 81, (2), 274–279. [Russian].
- Lyampert, I. M. (1988). Immunologicheskie mehanizmy, imejuschie znachenie pri vozniknovenii autoimmunnogo prozessa [Immunological mechanisms that are important in the occurrence of an autoimmune process]. *Vestnik AMN SSSR*, 5, 12–20 [Russian].
- Mayanskij, A. N. & Mayanskij, D. N. (1983). Ocherki o nejtrofile i makrofage [Essays on neutrophil and macrophage]. Novosibirsk: Nauka, 254 p. [Russian].
- Myagkaya, I. P. (1985). Ateroskleros. Sistema immuniteta pri zabolevaniyah vnutrennih organov [Atherosclerosis. The immune system in diseases of internal organs]. Ed. I. M. Gandzha. K.: Zdorovya, 75–97 [Russian].
- Nikolaev, A. Ya. (2007). Biologicheskaya himiya [Biological chemistry]. M.: Med. Inform. Agency, 568 p. [Russian].
- Palcev, M. A., Anichkov N. M. (2001). Patologicheskaya anatomiya: Ucheb. [Pathological Anatomy: Textbook]. In 2 T. M.: Medicina, 2, 736 p. [Russian].
- Paukov, V. S. & Serov V. V. (1995). Suschnost vospaleniya, ego mesto v biologij i medizine. *Vospalenie: Ruk-vo dlya vrachei* [The essence of inflammation, its place in biology and medicine. *Inflammation: Guide for doctors*]. Ed. V. V. Serov, V. S. Paukov. M.: Medicina, P. 30 [Russian].
- Petrov, R. V. Immunologiya [Immunology]. M.: Medicina, 1982, 368 p. [Russian].
- Pigarevskiy, P. V., Nagornev, V. A. & Zubzhickiy, J. N. (1980). Immunokompetentnaya sistema krolikov pri eksperimentalnom aterosklerose [Immunocompetent system of rabbits with experimental atherosclerosis]. *Arhiv patologii*, 3, 40–46 [Russian].
- Serov, V. V. (1998). Vospalenie. Patologicheskaya anatomiya [Inflammation. *Pathological anatomy*]. Ed. V. V. Serov, M. A. Palcev. M.: Medicina, 146–156 [Russian].
- Serov, V. V. & Paukov, V. S. (1995). *Vospalenie. Rukovodstvo dlya vrachei* [Inflammation. Guide for doctors]. M.: Medicina, 640 p. [Russian].
- Serov, V. V. & Palcev, M. A. (1998). *Patologicheskaya anatomiya. Kurs lekciy: Ucheb. posobie* [Pathological anatomy. Course of lectures: Textbook]. M.: Medicina, 640 p. [Russian].
- Serov, V. V. & Schechter, A. B. (1981). Soedinitel'naya tkan (funkcionalnaya morfologiya i obschaya patologiya) [Connective tissue (functional morphology and general pathology)]. M.: Medicina, 312 p. [Russian].
- Strukov, A. I. (1979). Mehanizmy immunnogo vospaleniya [Mechanisms of immune inflammation]. *Vestnik AMN SSSR*, 11, 76–84 [Russian].

- Strukov, A. I. (1981). Novye aspekty ucheniya o vospalenii (immunnoe vospalenie) [New aspects of the doctrine of inflammation (immune inflammation)]. *Arhiv patologii*, 1, 3–12 [Russian].
- Strukov, A. I. & Gricman, A. J. (1978). Immunnoe vospalenie. *Morfologicheskie osnovy immunopatologicheskikh protsessov i boleznej* [Immune inflammation. *Morphological bases of immunopathological processes and diseases*]. Ed. V. V. Serov. In 2 T. M., 1, 1–54 [Russian].
- Strukov, A. I. & Kaufman, O. Ya. (1989). Granulematoznoe vospalenie i granulematoznye bolezni [Granulomatous inflammation and granulomatous diseases]. M.: Medicina, 179 p. [Russian].
- Strukov, A. I. & Serov, V. V., Sarkisov D. S. (1990). *Obschaya patologiya cheloveka: Ruk-vo dlya vrachej* [General human pathology: Guide for doctors]. In 2 T. M.: Medicina, 2, 416 p. [Russian].
- Chernuh, A. M. (1979). Vospalenie [Inflammation]. M.: Medicina, 488 p. [Russian].
- Chernuschenko, E. F. & Kogosova, L. S. (1985). Mehanizmy formirovaniya i biologicheskaya rol autoimmunizatsii. *Autoimmunnye processy i ih rol v klinike vnutrennih boleznej* [Mechanisms of formation and biological role of autoimmunization. *Autoimmune processes and their role in the clinic of internal diseases*]. K.: Zdorovya, 3–18 [Russian].
- Schechter, A. B. & Serov, V. V. (1995). Vospalenie i regeneratsiya. *Vospalenie. Rukovodstvo dlya vrachei* [Inflammation and regeneration. *Inflammation: Guide for doctors*]. Ed. V. V. Serov, V. S. Paukov. M.: Medicina, 200 p. [Russian].
- Abela, G. S. (2010). Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation. *Journal of Clinical Lipidology*, 4, 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2010.03.003>
- Adams, D. O. (1976). The granulomatous inflammatory response. *American Journal of Pathology*, 84(1), 164 – 191.
- Adams, D. O. (1983). The Biology of the granuloma. Pathology of granuloma. Ed. H. Joachim. New York, 1–20.
- Epstein, W. L. (1980). Foreign body granulomas. Basic and clinical aspects granulomatous diseases. Ed. D. L. Boros, T. Yochida, New York, 133–148.
- Clinical aspects of immunology. Ed. P. Gell, K. Coombs. 3-rd ed. Oxford : Blackwell, 1975, 1754 p.
- Cohen, M. C. & Cohen, S. (1979). Cellular hypersensitivity and inflammation. Current topics in pathology. *Inflammatory Reaction*. Ed. H. Novat. Berlin, 239–258.
- Cohen, S. & Yoshida, T. (1978). Lymphokine mediated reactions. Mechanisms of immunopathology. Ed. J. Wiley. New York – Toronto, 49–69.
- Jonhson, K. & Ziff M. (1976). Lymphokine stimulation of collagen accumulation. *Journal of clinical investigation*, 58, 240–249.
- Sell, S. (1978). Immunopathology. *American Journal of Pathology*, 90(1), 211–284.
- Ward, P. & Hill, J. (1970). C₅ chemotactic fragments produced by enzyme in lysosomal granules in neutrophils. *Journal of immunology*, 104, 135.

Отримано/Received 10.11.2021

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ЧИ Є ЗАПАЛЕННЯ В АРТЕРІЯХ ІМУННИМ?

В. К. Казимирко, доктор медичних наук, професор,

ORCID ID: 0000-0001-5187-2544, Publons, Scopus, GoogleScholar, kvk.gkf1@gmail.com

Т. С. Сілантьєва, кандидат медичних наук, доцент

ORCID ID: 0000-0003-3729-6960, Publons, Scopus, GoogleScholar, silantieva14@ukr.net

А. Г. Дубкова, кандидат медичних наук, доцент

ORCID ID: 0000-0001-7415-2339, Publons, Scopus, GoogleScholar, dubkova2ag@gmail.com

А. С. Крилова, кандидат медичних наук, доцент

ORCID ID: 0000-0002-7953-187X, Publons, GoogleScholar, Ann_Krylova@bigmir.net

В. В. Кутовий, кандидат медичних наук, асистент,

ORCID ID: 0000-0002-8308-091X, Publons, Scopus, GoogleScholar, kkk3007@bigmir.net

Л. Н. Іваницька, кандидат медичних наук, доцент

ORCID ID: 0000-0003-2447-2072, Publons, Scopus, GoogleScholar, dr.liliya.ivanitska@gmail.com

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, <https://www.nuozu.edu.ua>,
Кафедра терапії та ревматології, Київ, Україна, revm1@nmapo.edu.ua

Анотація. В публікаціях з проблеми атеросклерозу відсутні клінічні та морфологічні дані, які б довели участь реакцій гіперчутливості, аутоімунних та імунокомплексних процесів у

развитку гранулематозу в артеріях при цій хворобі. Неімунний характер холестеринових зрілих макрофагальних гранулом в артеріях підтверджується відсутністю в них маркерів імунного запалення – епітеліоїдних та гігантських багатоядерних клітин Пирогова – Лангханса; в ксантогрануломах містяться гігантські багатоядерні клітини чужорідних тіл. Гранулематоз в артеріях індукують чужорідні, сторонні для проміжної тканини інтими тіла – вогнища ліпідів, що містять неантигенний холестерин, який не піддається гідролізу лізосомальними ферментами макрофагів. Ця властивість його молекули, кристалізація та нерозчинність в крові і міжквантинній рідині є причиною незавершеного характеру запалення, що розвивається.

Ключові слова: атеросклероз; відмінності імунного та неімунного запалення; індукція хронічного продуктивного гранулематозного запалення у внутрішній оболонці артерій депозитами ліпідів, що містять холестерин.

ATHEROSCLEROSIS: IS INFLAMMATION IN THE ARTERIES IMMUNE?

V. K. Kazymyrko, Doctor of Medical Science, Professor,
ORCID ID: 0000-0001-5187-2544, Publons, Scopus, GoogleScholar, kvk.gkf1@gmail.com

T. S. Silantieva, PhD in Medical Science, Associate Professor,
ORCID ID: 0000-0003-3729-6960, Publons, Scopus, GoogleScholar, silantieva14@ukr.net

A. G. Dubkova, PhD in Medical Science, Associate Professor,
ORCID ID: 0000-0001-7415-2339, Publons, Scopus, GoogleScholar, dubkova2ag@gmail.com

A. S. Krylova, PhD in Medical Science, Associate Professor,
ORCID ID: 0000-0002-7953-187X, Publons, GoogleScholar, Ann_Krylova@bigmir.net

V. V. Kutovyi, PhD in Medical Science, Assistant,
ORCID ID: 0000-0002-8308-091X, Publons, Scopus, GoogleScholar, kkk3007@bigmir.net

L. N. Ivanitska, PhD in Medical Science, Associate Professor,
ORCID ID: 0000-0003-2447-2072, Publons, Scopus, GoogleScholar, dr.liliya.ivanitska@gmail.com

Shupyk National Healthcore University of Ukraine, <https://www.nuozu.edu.ua>,
Department of Therapy and Rheumatology, Kiev, Ukraine, revm1@nmapo.edu.ua

Abstract. In the literature there are no clinical and morphological data that would prove the participation of hypersensitivity reactions, autoimmune and immunocomplex processes in the development of granulomatosis in the arteries in atherosclerosis. In cholesterol mature macrophage granulomas (plaques), markers of immune inflammation are not detected – epithelioid and giant multinuclear Pirogov-Langhans cells; in xanthogranulomas there are giant multinucleated cells of foreign bodies. Granulomatosis in the arteries is induced by endogenous foreign bodies – lipid foci containing non-antigenic, non-hydrolysable cholesterol by macrophage lysosomal enzymes. The properties of its molecule, crystallization and insolubility in the blood and interstitial fluid are the cause of the unresolved nature of the developing inflammation in the arteries.

Keywords: atherosclerosis; differences between immune and non-immune inflammation; induction of chronic productive granulomatous inflammation in the inner lining of the arteries by foci of lipids containing cholesterol.

How to Cite:

Kazymyrko, V. K., Silantieva, T. S., Dubkova, A. G., Krylova, A. S., Kutovyi, V. V., & Ivanitska, L. N. (2021). Atherosclerosis: is inflammation in the arteries immune? *Likars'ka sprava*, (5–8), 15–30 [Russian]. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2021-\(5-8\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2021-(5-8)-02)