

Разработка единой теории развития сердечно-сосудистых заболеваний у человека как способ снижения смертности от этих заболеваний

Matthias Rath, дипломированный врач, и **Linus Pauling**, доктор наук

Journal of Orthomolecular Medicine 6: 139-143

«Важные научные открытия редко завоевывают себе сторонников путем постепенного убеждения и обращения на свою сторону противников. В действительности противники постепенно уходят из жизни, и подрастающее поколение знает об этой идее с самого начала». Макс Планк, лауреат Нобелевской премии по физике

Настоящая публикация посвящается молодым врачам и студентам медицинских вузов со всего мира.

Аннотация (тезисы)

До настоящего времени концепции терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у человека строились на отдельных механизмах патогенеза и специфических факторах риска. Руководствуясь генетическими, метаболическими, эволюционными и клиническими данными, мы разработали единый патогенетический и терапевтический подход, который представляем вашему вниманию в настоящей работе. Дефицит аскорбата – состояние, предшествующее развитию ССЗ у человека и часто регистрируемый признак этих заболеваний. Дефицит аскорбата обусловлен неспособностью организма человека синтезировать эндогенный аскорбат, а также недостаточным поступлением этого вещества с пищей.

Хронический дефицит аскорбата в стенках сосудов неизменно сопровождается такими морфологическими изменениями, как ослабление соединительной ткани и утрата барьерной функции эндотелия. Таким образом, ССЗ у человека предшествует развитию цинги. Многочисленные механизмы патогенеза ССЗ, сопровождающиеся их клиническим проявлением, – главным образом, защитные механизмы, направленные на стабилизацию стенок сосудов.

После утраты организмом человека способности к выработке эндогенного аскорбата в результате эволюции эти защитные механизмы стали необходимы для сохранения жизни человека. Они препятствуют развитию смертельно опасных последствий цинги и, в частности, потери крови через пораженные цингой стенки сосудов. Эти факторы действуют на генетическом и метаболическом уровне. Генетический уровень характеризуется эволюционным преимуществом наследуемых черт, что ведет к утолщению стенок сосудов и, как следствие, к развитию многочисленных наследственных заболеваний. Метаболический уровень характеризуется тесным взаимодействием аскорбата с системами, регулирующими обмен веществ, чем определяется профиль риска развития ССЗ в современной клинической кардиологии.

Наиболее часто это осуществляется через механизм отложения липопротеинов, в частности липопротеинов (а) [ЛП(а)] в стенках сосудов. При стойком дефиците аскорбата в результате недостаточного поступления аскорбата в организм с пищей запускаются указанные защитные механизмы, которые ведут к развитию ССЗ.

Фактически ни у одного из видов животных, вырабатывающих эндогенный аскорбат в большом количестве, не наблюдается преждевременного развития ССЗ. У человека, организм которого не способен к выработке эндогенного аскорбата, ССЗ становятся одними из наиболее часто встречающихся заболеваний. Генетическая мутация, которая обусловила зависимость всего современного человечества от наличия аскорбата в рационе питания, представляет собой универсальную первопричину развития ССЗ.

Оптимальное потребление аскорбата с пищей нейтрализует действие этого распространенного генетического дефекта и предотвращает развитие его пагубных для здоровья человека последствий. Клиническое подтверждение этой теории приведет к повсеместному снижению смертности от ССЗ у современного и будущих поколений человечества.

Введение

Недавно мы опубликовали работу, в которой назвали дефицит аскорбата основной причиной развития ССЗ у человека. Мы предположили, что наиболее частым патогенетическим механизмом образования атеросклеротических бляшек является отложение ЛП(а) и фибриногена/фибрина в стенках сосудов с недостаточным содержанием аскорбата (1,2). В процессе этой работы мы установили, что фактически все известные в настоящее время механизмы патогенеза ССЗ у человека могут быть запущены в результате дефицита аскорбата. Помимо отложения ЛП(а) к ним относятся такие, на первый взгляд, не связанные между собой процессы, как образование пенных клеток и ослабление обратного переноса холестерина, а также периферическая ангиопатия у больных сахарным диабетом или гомоцистинурией. Мы не посчитали эти наблюдения совпадением.

Напротив, мы предположили, что дефицит аскорбата — это состояние, предшествующее развитию ССЗ у человека, а также наиболее часто встречающийся признак этих заболеваний. Такой далеко идущий вывод требовал обоснования, которое представлено в настоящей работе. Мы предполагаем, что прямая связь между дефицитом аскорбата и развитием ССЗ — результат исключительного эволюционного давления на человека. После утраты нашими предками способности вырабатывать эндогенный аскорбат, смертельная потеря крови через пораженные цингой стенки сосудов стала опасным для жизни состоянием. Обусловленное этим фактом эволюционное давление привело к развитию генетических и метаболических механизмов, предрасполагающих к развитию ССЗ.

Утрата предками человека способности к выработке эндогенного аскорбата

За некоторыми исключениями все животные способны синтезировать аскорбат в своем организме посредством расщепления глюкозы. Таким образом, в пересчете на массу тела человека они ежедневно вырабатывают аскорбат в количестве примерно от 1 до 20 грамм. Примерно 40 миллионов лет назад предок человека утратил способность к

выработке эндогенного аскорбата. Это было обусловлено мутацией гена, кодирующего фермент L-гулоно-γ-лактооксидазу (GLO) — ключевой фермент, участвующий в превращении глюкозы в аскорбат. В результате этой мутации все последующие поколения человечества стали зависеть от поступления аскорбата с пищей.

Предпосылкой для мутации гена GLO стало достаточное поступление аскорбата с пищей. Наши предки в это время проживали в тропических регионах. Рацион их питания включал, главным образом, фрукты и другие формы растительной пищи, которая обеспечивает суточное потребление аскорбата в объеме от нескольких сотен миллиграмм до нескольких грамм. Когда наши предки покинули эту зону обитания для освоения других регионов мира, доступность пищи с высоким содержанием аскорбата резко снизилась, и у человека появилась склонность к развитию цинги.

Смертельная потеря крови через пораженные цингой стенки сосудов — экстраординарный вызов для эволюционной выживаемости человека

Цинга — смертельное заболевание. Она характеризуется структурными и метаболическими нарушениями в организме человека, в частности дестабилизацией соединительной ткани. Аскорбат необходим для оптимальной выработки и гидроксирования коллагена и эластина — основных элементов межклеточного матрикса. Таким образом, истощение запасов аскорбата ведет к дестабилизации соединительной ткани во всем организме. Одним из первых клинических признаков цинги являются периваскулярные кровоизлияния. Объяснение очевидно: Ни в одной системе организма нет более выраженной разности давления, чем в сердечно-сосудистой системе, особенно с разных сторон сосудистой стенки. Именно со стороны кровеносной системы наблюдаются первые появления первопричинной дестабилизации соединительной ткани, вызванной дефицитом аскорбата, что ведет к выходу крови через проницаемую стенку сосудов. Наиболее уязвимы в этом отношении проксимальные артерии, в которых отмечается особенно высокое систолическое давление. Повышение проницаемости стенки сосудов при цинге ведет к появлению точечных кровоизлияний и, в конечном итоге, потере крови в результате кровотечений.

В прежние века цинга и вызванная ею потеря крови всего за несколько месяцев полностью уничтожали экипажи кораблей. Таким образом, можно предположить, что в ходе эволюции периоды длительного дефицита аскорбата привели к значительному повышению смертности человечества. Смертности от цинги должна была быть особенно высокой в ледниковый период, который длился несколько тысяч лет, и в других экстремальных условиях, когда объем потребления аскорбата с пищей стремился к нулю. На этом основании мы предполагаем, что после утраты нашими предками способности к выработке эндогенного аскорбата цинга стала одной из главных угроз для эволюционной выживаемости человека. Потеря крови с кровотечениями через пораженные цингой сосуды могла фактически стереть с лица земли или поставить на грань вымирания наших предков во многих регионах мира.

Морфологические изменения в стенках сосудов, вызванные дефицитом аскорбата, хорошо известны: ослабление соединительной ткани и утрата эндотелием барьерной функции. Исключительное давление фактора смертельной кровопотери через пораженные цингой стенки сосудов на эволюцию привело к появлению генетических и

метаболических механизмов, способствующих уменьшению повышенной проницаемости сосудов.

Дефицит аскорбата и генетические механизмы, препятствующие развитию его последствий

Генетические механизмы характеризуются эволюционным преимуществом генетических черт и включают наследственные нарушения, сопровождаемые развитием атеросклероза и ССЗ. При достаточном поступлении аскорбата в организм указанные нарушения могут сохраняться в скрытой форме. Однако при дефиците аскорбата они могут проявиться, что ведет к увеличению отложений компонентов плазмы крови в стенках сосудов и действию других механизмов утолщения стенок сосудов. Такое утолщение стенок сосудов — защитный механизм, компенсирующий повреждение стенок сосудов, которые в результате дефицита аскорбата дестабилизируются. Указанные защитные механизмы активизируются при длительном недостаточном потреблении аскорбата с пищей, в результате чего развиваются ССЗ.

Наиболее часто встречающимся механизмом, препятствующим повышению проницаемости стенок сосудов при дефиците аскорбата, является отложение липопротеинов и липидов в стенках сосудов. Еще одна группа белков, которые обычно скапливаются в участках трансформации и восстановления тканей, — это адгезивные белки, например, фибринектин, фибриноген и особенно апо(а). Следовательно, не вызывает удивления тот факт, что ЛП(а), комбинация адгезивного белка апо(а) с частицей липопротеина низкой плотности (ЛПНП), стала наиболее часто встречающейся генетической чертой, препятствующей развитию последствий дефицита аскорбата (1). Помимо отложения липопротеинов, развитие ССЗ сопровождается также некоторыми нарушениями обмена веществ, а именно сахарным диабетом и гомоцистинурией. Несмотря на различия в первопричинных механизмах патогенеза, все указанные механизмы имеют одну общую черту: они ведут к утолщению стенок сосудов, тем самым препятствуя повышению их проницаемости при дефиците аскорбата.

В дополнение к указанным генетическим нарушениям эволюционное давление, вызванное опасностью цинги, способствовало также появлению метаболических механизмов, препятствующих развитию ее последствий.

Дефицит аскорбата и метаболические механизмы, препятствующие развитию его последствий

Метаболические механизмы характеризуются замещением регулирующей функцией аскорбата в системах обмена веществ, что определяет профиль клинического риска развития ССЗ. Общая цель указанных механизмов регулирования обмена веществ заключается в снижении проницаемости сосудов при дефиците аскорбата. Таким образом, низкая концентрация аскорбата ведет к сужению сосудов, гемостазу и влияет на обмен веществ в стенке сосудов в пользу атерогенеза. Для этого аскорбат вступает во взаимодействие с липопротеинами, факторами свертываемости крови, простагландинами, оксидами азота и системами вторичных мессенджеров, например, циклическими монофосфатами (см. Обзор 1, 3-5). Следует отметить, что аскорбат может влиять на указанные уровни регулирования метаболизма разными способами.

При метаболизме липопротеинов концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛП(а) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНА) имеет обратную зависимость от концентрации аскорбата, тогда как концентрации аскорбата и ЛПВП имеют положительную корреляцию. Аналогичным образом, при метаболизме простагландинов аскорбат повышает концентрацию простациклина и простагландина E и снижает концентрацию тромбоксана. В целом, дефицит аскорбата вызывает сужение сосудов и гемостаз, а также действие клеточных и внеклеточных механизмов защиты стенки сосудов.

В следующих разделах мы на конкретных примерах рассмотрим роль аскорбата в развитии часто встречающихся и хорошо изученных механизмов патогенеза ССЗ у человека. В целом, описанные ниже наследственные нарушения имеют полигенный характер. Тем не менее, описание каждого из них по отдельности позволит охарактеризовать роль аскорбата в различных генетических и метаболических механизмах.

Апо(а) и ЛП(а) — наиболее эффективные и наиболее часто встречающиеся механизмы

После утраты способности к выработке эндогенного аскорбата эволюция привела к значительному усилению роли апо(а) и ЛП(а). Частота повышения уровня ЛП(а) в плазме крови у видов, утративших способность синтезировать аскорбат, настолько высока, что мы на этом основании мы предположили, что апо(а) выполняет функции, замещающие функции аскорбата (6). Существует несколько установленных генетически изоформ апо(а). Они различаются по количеству повторений доменов типа «двойная петля» (kringle) и размеру молекул (7). Установлена обратная зависимость между размером молекул апо(а) и количество синтезируемых молекул ЛП(а). У пациентов с изоформой апо(а) с высокой молекулярной массой во фракции ЛП(а) присутствует меньше частиц ЛПНП. Верно и обратное утверждение: у пациентов с генетическим профилем изоформы апо(а) с низкой молекулярной массой во фракции ЛП(а) плазмы крови присутствует больше ЛПНП, и, следовательно, уровень ЛП(а) в плазме крови повышен. В большинстве популяционных исследований было подтверждено, что генетический профиль соотношения изоформы апо(а) с высокой молекулярной массой и низким уровнем ЛП(а) в плазме крови наиболее благоприятен и, следовательно, встречается наиболее часто.

При дефиците аскорбата ЛП(а) селективно удерживается в стенках сосудов. Апо(а) препятствует повышению проницаемости посредством компенсирующего воздействия на коллаген путем связывания с фибрином как тиольный белок и антиоксидант, а также как ингибитор вызванного плазмином протеолиза (1). Кроме того, являясь адгезивным белком, апо(а) эффективно участвует в процессах восстановления тканей (8). Хронический дефицит аскорбата ведет к стойкому накоплению ЛП(а) в стенках сосудов. Это в свою очередь ведет к образованию атеросклеротических бляшек и преждевременному развитию ССЗ, особенно у людей с генетической предрасположенностью к высокому уровню ЛП(а) в плазме крови. Из-за этой связи с апо(а) ЛП(а) представляет собой наиболее специфическую для восстановления частицу среди всех липопротеинов. ЛП(а) откладывается, главным образом, в участках с соответствующей предрасположенностью, что, как установлено, значимо коррелирует с развитием атеросклероза коронарных, шейных и мозговых сосудов, но не с заболеваниями периферических сосудов.

Механизм, посредством которого обогащение рациона питания аскорбатом способствует профилактике ССЗ при любом заболевании, заключается в поддержании целостности и стабильности стенок сосудов. Кроме того, аскорбат оказывает разнообразное воздействие на метаболизм, препятствуя повышению возможной генетической предрасположенности и развитию ССЗ. При наличии предрасположенности к генетически обусловленному повышению уровня ЛП(а) в плазме крови, специфическая регуляторная роль аскорбата заключается в уменьшении интенсивности синтеза апо(а) в печени и, как следствие, снижении уровня ЛП(а) в плазме крови. Кроме того, аскорбат препятствует удерживанию ЛП(а) в стенках сосудов посредством уменьшения интенсивности синтеза фибриногена и усиления гидроксирования остатков лизина в компонентах сосудистой стенки, тем самым уменьшая аффинность ЛП(а) к связыванию (1).

Примерно у половины пациентов с ССЗ механизм отложения ЛП(а) в значительной степени способствует образованию атеросклеротических бляшек. Прочие нарушения, связанные с липопротеинами, также часто обусловлены полигенным характером предрасположенности конкретного пациента к развитию ССЗ.

Прочие вызванные липопротеинами нарушения, сопровождаемые развитием ССЗ

В масштабном популяционном исследовании Goldstein выявил три часто встречающихся нарушения, связанных с липидами: наследственная гиперхолестеринемия, наследственная гипертриглицеридемия и наследственная комбинированная гиперлипидемия (9). Дефицит аскорбата приводит к проявлению этих первопричинных генетических дефектов и ведет к повышению концентрации липидов в плазме крови (например, холестерина, триглицеридов) и липопротеинов (например, ЛПНП, ЛПОНП), а также их отложению на поврежденной стенке сосудов. Как и в случае ЛП(а), отложение указанных веществ служит механизмом защиты сосудов от последствий повышения проницаемости их стенок. Следует, однако, отметить, что отложение липопротеинов, за исключением ЛП(а), — менее специфичный защитный механизм, который часто запускается после отложения ЛП(а). Указанные механизмы также выполняют защитную функцию только в течение ограниченного периода времени. При устойчивом дефиците аскорбата непрерывное отложение липидов и липопротеинов ведет к образованию атеросклеротических бляшек и развитию ССЗ. Некоторые механизмы следует описать более подробно.

Гиперхолестеринемия, дефект рецепторов ЛПНП

Разнообразные генетические дефекты ведут к усилению синтеза и (или) снижению катаболизма холестерина или ЛПНП. Хорошо изучен, несмотря на свою низкую встречаемость, дефект рецепторов ЛПНП. Дефицит аскорбата ведет к проявлению указанных наследственных метаболических нарушений и повышению плазменной концентрации липопротеинов с высоким содержанием холестерина, например, ЛПНП, и их отложению в стенках сосудов. Гиперхолестеринемия повышает риск преждевременного развития ССЗ, главным образом, в сочетании с повышенным уровнем ЛП(а) или триглицеридов в плазме крови.

К механизмам, посредством которых обогащение рациона питания аскорбатом способствует профилактике утяжеления гиперхолестеринемии и связанного с этим

развития ССЗ, относится повышение катаболизма холестерина. В частности, аскорбат, как известно, стимулирует активность 7 α -гидроксилазы — ключевого фермента, участвующего в расщеплении холестерина до желчных кислот, и повышает экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности клеток. Кроме того, установлено, что аскорбат подавляет синтез эндогенного холестерина, а также окислительную модификацию ЛПНП (1).

Гипертриглицеридемия, гиперлипидемия III типа

Разнообразные генетические нарушения ведут к накоплению триглицеридов в форме остатков хиломикрон, ЛПОНП и липопротеинов средней плотности (ЛПСП) в плазме крови. Дефицит аскорбата ведет к проявлению указанных первопричинных генетических эффектов, а непрерывное отложение липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов в стенках сосудов ведет к развитию ССЗ. Указанные липопротеины с высоким содержанием триглицеридов особенно подвержены окислительной модификации, поглощению клетками и образованию пенистых клеток. При гипертриглицеридемии в разных органах отмечалось образование специфических пенистых клеток (10). В стенках сосудов образование пенистых клеток, несмотря на менее специфичный механизм их восстановления в отличие от межклеточного отложения ЛП(а), может также обеспечивать стабильность стенки сосудов при дефиците аскорбата.

Обогащение рациона питания добавками с аскорбатом способствует профилактике утяжеления ССЗ, сопровождаемых гипертриглицеридемией, гиперлипидемией III типа и сопутствующими нарушениями, посредством стимулирования активности липопротеинлипаз, обеспечивая тем самым нормальный катаболизм липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов (11). Аскорбат препятствует окислительной модификации указанных липопротеинов, их поглощению фагоцитами и образованию пенистых клеток. Кроме того, в настоящей работе мы высказываем предположением о том, что аналогично рецептору ЛПНП, аскорбат также усиливает экспрессию рецепторов, задействованных в метаболическом расщеплении липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов, например, рецепторов остатков хиломикрона.

Степень образования атеросклеротических бляшек у пациентов с нарушениями, связанными с липопротеинами, определяют по скорости отложения липопротеинов и скорости удаления отложенных липидов со стенок сосудов. Следовательно, не вызывает удивления тот факт, что аскорбат также тесно связан с этим обратным путем.

Гипоальфалипопротеинемия

Среди нарушений, связанных с липопротеинами, часто встречается генетически обусловленное уменьшение синтеза частиц ЛПВП. ЛПВП участвует в так называемом «обратном транспорте холестерина» и играет важную роль в транспорте холестерина и других липидов из периферических тканей организма в печень. При дефиците аскорбата указанный генетический эффект проявляется в форме снижения уровня ЛПВП и уменьшения обратного транспорта липидов из стенок сосудов в печень. Указанный механизм крайне эффективен, и эволюция в значительной степени благоприятствовала появлению генетического нарушения гипоальфалипопротеинемии.

При обогащении рациона питания добавками с аскорбатом выработка ЛПВП усиливается (12), что ведет к увеличению потребления липидов, присутствующих в

виде отложений на стенках сосудов, и уменьшению очага атеросклероза. Если анализировать весь ход эволюции, то значимость этого механизма становится очевидной. В зимний период при низком уровне потребления аскорбата нашим предкам требовался механизм защиты стенок сосудов посредством отложения липопротеинов и других веществ. Весной и летом содержание аскорбата в пище значительно увеличивалось, и начинали действовать механизмы, способствующие уменьшению отложений на стенках сосудов благодаря повышению концентрации аскорбата в сосудистых тканях. Есть основания предполагать, что аскорбат способен за относительно небольшой период времени уменьшать жировые отложения на стенках сосудов. В проведенном ранее клиническом исследовании было установлено, что употребление 500 мг аскорбата в сутки уже через 2-6 месяцев может привести к уменьшению атеросклеротических отложений (13).

Настоящая концепция поясняет также, что инфаркт миокарда и инсульт в настоящее время развиваются значительно чаще зимой, чем весной или летом, когда потребление аскорбата с пищей повышается.

Прочие наследственные метаболические нарушения, сопровождаемые развитием ССЗ

Помимо нарушений, связанных с липопротеинами, ССЗ сопровождают многие другие наследственные метаболические заболевания. В целом, указанные нарушения ведут к повышению концентрации компонентов плазмы крови, которые прямо или косвенной вызывают нарушение целостности стенок сосудов. Как следствие, указанные заболевания ведут к развитию различных форм периферической ангиопатии, которые наблюдаются при сахарном диабете, гемоцистинурии, серповидноклеточной анемии (впервые описанной на молекулярном уровне (14)) и многих других генетических нарушениях. Как и отложение липопротеинов, отложение различных компонентов плазмы и пролиферативное утолщение стенок сосудов обеспечивало некоторую стабильность поврежденных вследствие дефицита аскорбата стенок сосудов. Рассмотрим этот принцип на примере диабетической ангиопатии и ангиопатии с гемоцистинурией.

Диабетическая ангиопатия.

Механизм патогенеза указанного состояния основан на структурном сходстве аскорбата и глюкозы и конкурентное связывание указанных двух молекул со специфическими рецепторами на поверхности клеток (15,16). Повышенный уровень глюкозы в крови препятствуют оптимальному всасыванию аскорбата во многие клеточные системы организма человека, в том числе в клетки эндотелия. Дефицит аскорбата вызывает проявление первопричинного генетического заболевания, усиливает нарушение баланса между уровнем глюкозы и аскорбата, снижение концентрации аскорбата в сосудах, тем самым вызывая развитие диабетической ангиопатии.

Обогащение рациона питания добавками с аскорбатом препятствует развитию диабетической ангиопатии за счет обеспечения оптимальной концентрации аскорбата в стенках сосудов, а также за счет уменьшения потребности в инсулине (17).

Ангиопатия с гемоцистинурией.

Гомоцистинурия характеризуется накоплением гомоцист(е)ина и его разнообразных метаболитических производных в плазме крови, тканях и моче в результате уменьшения катаболизма гомоцистеина (18). Повышение концентрации гомоцист(е)ина и его производных в плазме крови ведет к повреждению клеток эндотелия в артериальной и венозной системе. Таким образом, гомоцистинурия характеризуется развитием заболеванием периферических сосудов и тромбозами. Указанные клинические проявления, по расчетам, наблюдаются у 30 % пациентов до достижения ими возраста 20 лет и у 60 % пациентов до достижения ими возраста 40 лет (19).

Обогащение рациона питания добавками аскорбата препятствует развитию ангиопатии с гомоцистинурией и других клинических осложнений этого заболевания за счет повышения скорости катаболизма гомоцистеина (20).

Таким образом, дефицит аскорбата вызывает проявления различных нарушений с генетической предрасположенностью, которые разными способами ведут к развитию ССЗ. Указанные генетические нарушения сохранились в ходе эволюции, главным образом, благодаря их связи с механизмами утолщения стенок сосудов. Кроме того, поскольку дефицит аскорбата — первопричина развития указанных заболеваний, обогащение рациона питания аскорбатом — универсальный метод их лечения.

Основные принципы теории

Основные принципы этой комплексной теории в схематическом виде представлены на рисунках 1, 2 и 3.

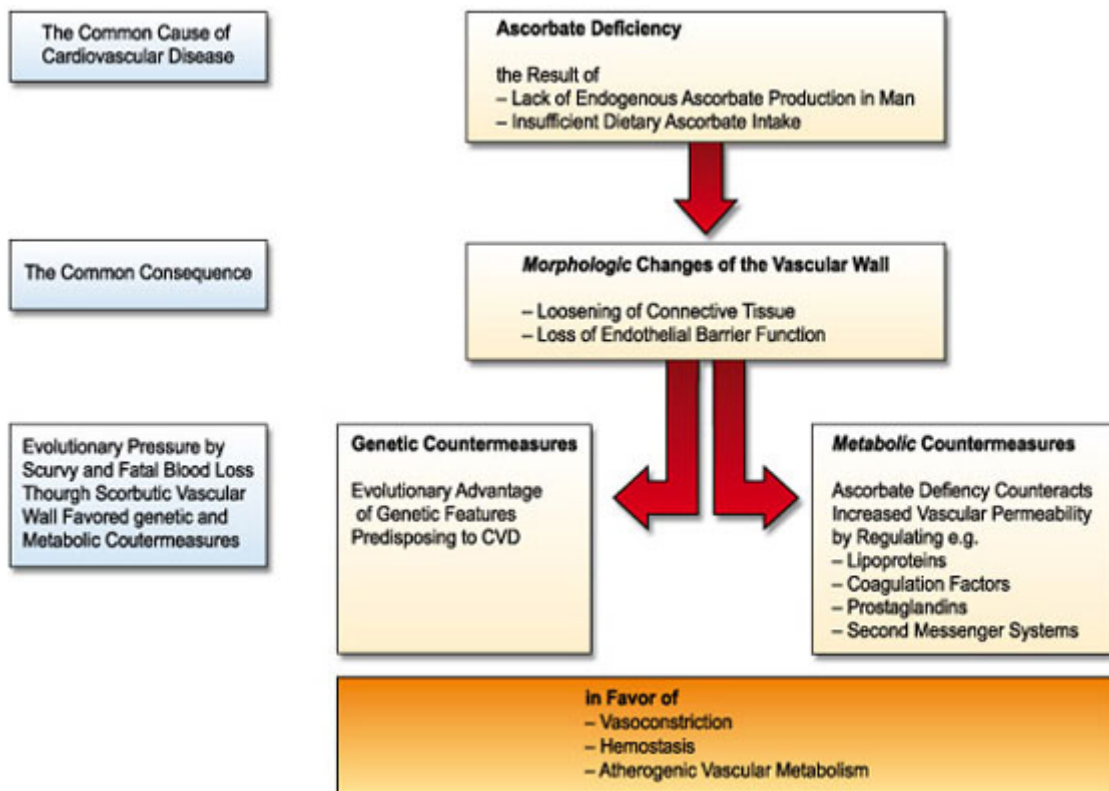


Таблица с переводом к рис. 1

Распространенная причина развития сердечно-сосудистых заболеваний	Дефицит аскорбата Результат <ul style="list-style-type: none"> – отсутствия у человека способности к выработке эндогенного аскорбата – недостаточным суточным потреблением аскорбата с пищей 	
Распространенное следствие	Морфологические изменения в стенках сосудов <ul style="list-style-type: none"> – ослабление соединительной ткани – утрата барьерной функции эндотелия 	
Эволюционное давление, обусловленное опасностью цинги и смертельной кровопотери через пораженные цингой стенки сосудов, способствовало появлению генетических и метаболических метаболизмов, препятствующих этому	Генетические механизмы Эволюционное преимущество генетических черт, предрасполагающих к развитию ССЗ	Метаболические механизмы При дефиците аскорбата повышению проницаемости стенок сосудов препятствует регулирование уровня, например, <ul style="list-style-type: none"> – липопротеиной – факторов свертываемости крови – простагландинов – систем вторичных мессенджеров
	В пользу <ul style="list-style-type: none"> – Сужения сосудов – Гемостаза – Атерогенного сосудистого метаболизма 	

Рисунок 1.

Дефицит аскорбата – состояние, предшествующее развитию ССЗ у человека и часто регистрируемый признак этих заболеваний. Дефицит аскорбата неизбежно ведет к повышению проницаемости стенок сосудов. Эволюционное давление фактора смертельной кровопотери через пораженные цингой стенки сосудов на протяжении миллиона лет привело к появлению генетических и метаболических факторов, препятствующих этому. Генетический уровень (А) характеризуется эволюционным преимуществом генетических черт, предрасполагающих к развитию ССЗ. Эволюционное давление в пользу указанных предрасполагающих генетических черт было настолько высоким, что ССЗ в настоящее время является одной из самых распространенных групп заболеваний. Метаболический уровень (В) характеризуется регуляторным влиянием аскорбата на факторы, определяющие клинический профиль риска развития ССЗ в современной кардиологии, в том числе липопротеины, факторы свертываемости крови, простагландины и другие факторы. При дефиците аскорбата механизмами противодействия повышению проницаемости стенок сосудов становятся сужение сосудов, гемостаз и атерогенный сосудистый метаболизм.

1. Сердечно-сосудистые заболевания развиваются как прямое следствие неспособности организма человека к выработке эндогенного аскорбата, а также низкого поступления аскорбата с пищей.
2. Дефицит аскорбата ведет к повышению проницаемости стенок сосуда в результате утраты эндотелием барьерной функции и ослабления соединительной ткани сосудов.
3. После утраты способности к выработке эндогенного аскорбата цинга и смертельная кровопотеря через пораженные цингой стенки сосудов поставили наших предков на грань вымирания. В условиях такого эволюционного давления на протяжении нескольких миллионов лет появились генетические и метаболические факторы, уменьшающие повышенную проницаемость сосудистых стенок.

Genetic Countermeasures

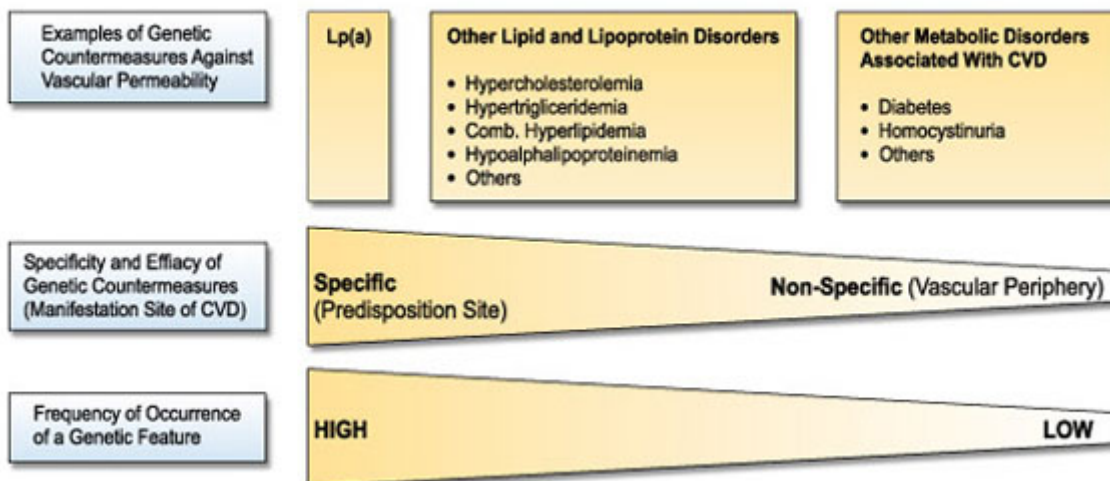


Таблица с переводом к рис. 2

Генетические механизмы

Примеры генетических механизмов, способствующих снижению повышенной проницаемости стенок сосудов	ЛП(а)	Прочие нарушения, связанные с липидами и липопротеинами <ul style="list-style-type: none"> • Гиперхолестеринемия • Гипертриглицеридемия • Комбинированная гиперлипидемия • Гипоальфалипопротеинемия • Другое 	Прочие метаболические нарушения, сопровождаемые развитием ССЗ <ul style="list-style-type: none"> • Сахарный диабет • Гомоцистеинурия • Другое
Специфичность и эффективность генетических механизмов (участки проявления ССЗ)	Специфичный (Участок предрасположенности)	Неспецифичный (периферические сосуды)	
Частота встречаемости генетического механизма	ВЫСОКАЯ		НИЗКАЯ

Рисунок 2.

Генетические механизмы и зависимость между их эффективностью и частотой их появления. Чем специфичнее генетическая черта, препятствующая повышению проницаемости стенок сосудов, тем лучше она закреплялась в ходе эволюции и тем чаще встречается сегодня. Отложение ЛП(а) в стенках сосудов — наиболее специфичный и, следовательно, наиболее часто встречающийся механизм. Из-за специфичности ЛП(а) устойчивое накопление этого липопротеина при хроническом дефиците аскорбата ведет к развитию ССЗ в участках с соответствующей предрасположенностью. Диабетическая ангиопатия и ангиопатия с гомоцистеинурией — характерные неспецифичные механизмы. Ухудшение их клинического течения при хроническом дефиците аскорбата ведет к развитию заболеваний периферических сосудов. За исключением ЛП(а), нарушения, связанные с большинством других липопротеинов, относятся, скорее, к неспецифическим механизмам. Они либо развиваются после отложения ЛП(а) и ведут к ухудшению течения ССЗ, главным образом, в предрасположенных к этому участках, либо ведут к развитию заболеваний периферических сосудов, как, например, при гиперлипидемии III типа. Эти принципы в виде схемы представлены на рисунке 2. Конечно, эта схема не отражает многообразия полигенных вариаций у отдельных пациентов.

4. Генетический уровень характеризуется тем фактом, что наследственные нарушения, сопровождаемые развитием ССЗ, наиболее распространены среди всех

- нарушений с генетической предрасположенностью. Особенно часто встречаются нарушения, связанные с липидами и липопротеинами.
5. Метаболический уровень характеризуется прямой зависимостью между уровнем аскорбата и фактически всеми факторами риска, известными современной клинической кардиологии. Дефицит аскорбата ведет к сужению сосудов, гемостазу и влияет на обмен веществ в стенке сосудов в пользу атерогенеза.
 6. Генетический уровень можно описать более подробно. Чем более эффективна и специфична определенная генетическая черта, препятствующая повышению проницаемости стенок сосудов при цинге, тем лучше она закреплялась в ходе эволюции и, в целом тем чаще встречается сегодня.
 7. Отложение ЛП(а) — наиболее эффективный, специфичный и, следовательно, наиболее часто встречающийся из указанных механизмов. ЛП(а) откладывается преимущественной в участках с соответствующей предрасположенностью. При хроническом дефиците аскорбата накопление ЛП(а) ведет к локализованному образованию атеросклеротических бляшек и развитию инфаркта миокарда и инсульта.
 8. Еще одно часто встречающееся наследственное нарушение, связанное с липопротеинами, — гипоальфалипопротеинемия. Частота встречаемости этого нарушения также указывает на его пользу с точки зрения эволюции. Метаболическое усиление синтеза ЛПВП под действием аскорбата стало важным механизмом прекращения накопления липидов и уменьшения уже существующих отложений в стенках сосудов.
 9. Механизмы защиты сосудов, наблюдаемые при большинстве генетических нарушений, неспецифичны. Указанные механизмы могут способствовать образованию атеросклеротических бляшек в участках с соответствующей предрасположенностью. Другие неспецифичные механизмы ведут к развитию периферических форм атеросклероза, вызывая утолщение стенок сосудов по всей сердечно-сосудистой системе. Указанная периферическая форма заболевания сосудов характерна для ангиопатий при гиперлипидемии III типа, сахарном диабете и многих других наследственных метаболических заболеваниях.
 10. Особое эволюционное преимущество, которым обусловлена высокая встречаемость в настоящее время, имеют те генетические черты, которые обеспечивают защиту стенок сосудов при дефиците аскорбата до завершения репродуктивного возраста. Способствуя развитию этих нарушений, природа делала выбор «меньшего из двух зол»: смерть от ССЗ после окончания репродуктивного возраста либо смерть от цинги в значительно более раннем возрасте. Этот факт также объясняет стремительное повышение смертности от ССЗ начиная с 4-й декады жизни в наши дни.
 11. После утраты способности к выработке эндогенного аскорбата у наших предков значительно возросла частота генетических мутаций (21). Это стало дополнительной предпосылкой в пользу не только механизмов, связанных с апо(а) и ЛП(а), но также многих других генетических механизмов, вызывающих развитие ССЗ.

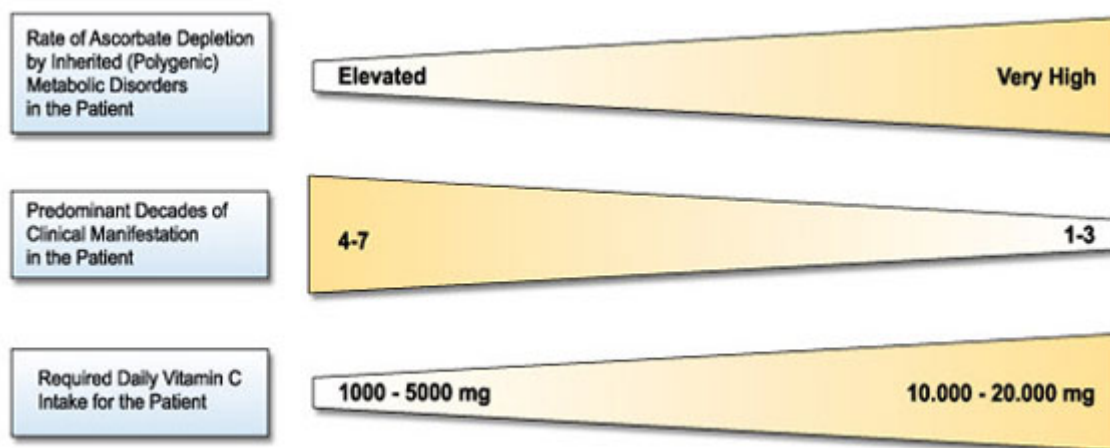


Таблица с переводом к рис. 3

Скорость истощения запасов аскорбата при наследственных (полигенных) метаболических нарушениях у пациента	Повышенная	Очень высокая
Преобладающий возраст клинического проявления у пациента	4-7	1-3
Суточная потребность в витамине С у пациента	1000-5000 мг	10 000-20 000 мг

Рисунок 3.

Взаимосвязь между истощением запасов аскорбата и появлением клинической симптоматики у больного. В результате большинства генетических дефектов константа скорости некоторых метаболических реакций снизилась. Аскорбат разрушается при попытке нормализовать указанные пониженные константы скорости и по компенсаторному метаболическому пути. 1,22 Общая скорость истощения запасов аскорбата у отдельного человека определяется, главным образом, полигенным характером метаболических нарушений у отдельного человека (и, в некоторой степени, также экзогенными факторами риска). Чем раньше заканчиваются запасы аскорбата в организме без их восполнения, тем раньше появляются клинические признаки заболеваний. Следовательно, чем выше вероятность раннего клинического проявления латентной генетической предрасположенности к заболеванию, тем больше требуется потреблять аскорбата для предотвращения этого. Пациентам с высоким риском рекомендовано потребление аскорбата в количестве от 10 000 до 20 000 мг в сутки. Это соответствует количеству аскорбата, которое наши предки синтезировали в своем организме до утраты этой способности. Данные, представленные на рисунке 3, применимы не только к риску развития ССЗ. Дефицит аскорбата, без сомнения вызывает проявление также скрытых нарушений, повышающих предрасположенность к развитию злокачественных новообразований, аутоиммунных и других заболеваний.

12. Генетическая предрасположенность характеризуется скоростью истощения запасов аскорбата в результате различных метаболических реакций, специфичных для генетического нарушения (22). Общая скорость истощения запасов аскорбата у отдельного человека определяется, главным образом, полигенным характером нарушений. Чем раньше происходит истощение запасов аскорбата в организме без их восполнения, тем раньше развиваются ССЗ.
13. Для предотвращения развития ССЗ при генетической предрасположенности с максимальной вероятностью клинического проявления в раннем возрасте требуется обеспечить максимальное поступление аскорбата с пищей. Количество аскорбата, потребляемое пациентами с высоким риском развития ССЗ, должно быть сопоставимо с количеством аскорбата, которое наши предки синтезировали в своем организме до утраты этой способности: от 10 000 до 20 000 миллиграмм в сутки.

14. Оптимальное поступление аскорбата с пищей препятствует развитию ССЗ независимо от индивидуальной предрасположенности или механизма патогенеза. Аскорбат способствует уменьшению имеющихся атеросклеротических отложений и тем самым снижает риск развития инфаркта миокарда и инсульта. Кроме того, аскорбат способствует профилактике полной потери зрения и органной недостаточности у больных сахарным диабетом, тромбоэмболии у больных с гомоцистинурией и многих других проявлений ССЗ.

Вывод

В настоящей статье изложена единая теория развития ССЗ у человека. Указанные заболевания являются прямым следствием неспособности организма человека синтезировать аскорбат, а также недостаточным поступлением аскорбата с пищей при современном рационе питания. Поскольку дефицит аскорбата — распространенная причина развития ССЗ у человека, введение добавок с аскорбатом в рацион питания — универсальный способ лечения этих заболеваний. Имеющиеся эпидемиологические и клинические данные убедительно подтверждают эту идею. Дополнительное клиническое подтверждение этой теории должно привести к снижению смертности от ССЗ современного и будущих поколений человечества.

Благодарность

Авторы благодаря Jolanta Walichiewicz за помощь при создании графического оформления, Rosemary Babcock за работу в библиотеке и Dorothy Munro и Martha Best за секретарскую работу.

Список литературы

1. Rath, M, Pauling L. Solution of the puzzle of human cardiovascular disease: Its primary cause is ascorbate deficiency, leading to the deposition of lipoprotein(a) and fibrinogen/fibrin in the vascular wall. *Journal of Orthomolecular Med* 1991;6:125-134.
2. Pauling L, Rath M. Plasmin-induced proteolysis and the role of apoprotein(a), lysine, and synthetic lysine analogs. *J. Orthomolecular Med.* 1992; 7:17-23
3. Ginter E. Marginal vitamin C deficiency, lipid metabolism, and atherosclerosis. *Lipid Research* 1973;16:162-220.
4. Third Conference on Vitamin C, *Annals of the New York Academy of Sciences* 498 (BurnsJJ, Rivers JM, Machlin LJ, eds) 1987.
5. Pauling L. *How to Live Longer and Feel Better* 1986; Freeman, New York.
6. Rath M, Pauling L. Hypothesis: Lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1990;87:6204-6207.
7. Koschinsky ML, Beisiegel U, Henne-Bruns D, Eaton DL, Lawn RM. Apolipoprotein(a) size heterogeneity is related to variable number of repeat sequences in its mRNA. *Biochemistry* 1990;29:640-644.<
8. Rath M, Pauling L. Apoprotein(a) is an adhesive protein. *Journal of Orthomolecular Medicine* 1991;6:139-143.
9. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. *Journal of Clinical Investigation* 1973; 52:1544-1568.
10. Roberts WC, Levy RI, Fredrickson DS. Hyperlipoproteinemia-A review of the five types, with first report of necropsy findings in type 3. *Archives of Pathology* 1970;59:46-56.

11. Sokoloff B, Hori M, Saelhof CC, Wrzolek T, Imai T. Aging, atherosclerosis and ascorbic acid metabolism. *Journal of the American Geriatric Society* 1966; 14:1239-1260
12. Jacques PF, Hartz SC, McGandy RB, Jacob RA, Russell RM. Vitamin C and blood lipoproteins in an elderly population. Third Conference on Vitamin C, *Annals of the New York Academy of Sciences* 498 (Burns JJ, Rivers JM, Machlin LJ, eds) 1987.
13. Willis GC, Light AW, Gow WS. Serial arteriography in atherosclerosis. *Canadian Medical Association Journal* 1954;71:562-568.
14. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949;110:543-548.
15. Mann GV, Newton P. The membrane transport of ascorbic acid. Second Conference on Vitamin C. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1975;243-252.
16. Kapeghian JC, Verlangieri J. The effects of glucose on ascorbic acid uptake in heart endothelial cells: possible pathogenesis of diabetic angiopathies. *Life Sciences* 1984;34:577-584.
17. Dice JF, Daniel CW. The hypoglycemic effect of ascorbic acid in a juvenile-onset diabetic. *International Research Communications System* 1973;1:41
18. Mudd SH, Levey HL, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The Metabolic Basis of Inherited Disease* 1989 McGraw-Hill:693-734.
19. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM, Fowler B, Bakkeren JAJM, Schoonderwaldt HC, Kleijer WJ, Kloppenborg PWC. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *New England Journal of Medicine* 1985; 313:709-715.
20. McCully KS. Homocysteine metabolism in scurvy, growth and arteriosclerosis. *Nature* 1971;231:391-392.
21. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1991;88:11003-11006.
22. Pauling L. Orthomolecular psychiatry. *Science* 1968;160:265-271.

[Наверх](#)