

Разгадка тайны развития сердечно-сосудистых заболеваний: Главная причина — дефицит аскорбата, который ведет к отложению липопротеина(а) и фибриногена/фибрина на стенках сосудов

Matthias Rath и Linus Pauling

Journal of Orthomolecular Medicine 1991, 6: 125-134

«Мой дорогой Кеплер, что ты скажешь о наших ведущих философах, которым я тысячу раз предлагал показать свои работы, и кто, однако, с ленивым упрямством сытой змеи, съевшей свою добычу, даже не потрудились посмотреть на звезды или на луну, и даже не потрудились заглянуть в телескоп? Истинно, как змеи закрывают свои глаза, так и люди закрывают глаза при свете правды».

Из письма Галилео Галилея Иоганну Кеплеру, 1630 г.

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) развиваются в результате отклонения на стенках сосуда липопротеина(а) (ЛП(а)), а не липопротеина низкой плотности (ЛПНП). В целом, они обусловлены не уровнем ЛПНП в плазме крови, а уровнем ЛП(а), который образуется в печени в количестве, которое зависит от скорости синтеза апо(а). Скорость синтеза апо(а) повышается при низкой концентрации аскорбата. ССЗ у человека представляют собой, главным образом, дегенеративное заболевание, вызванное дефицитом аскорбата. Такой дефицит — результат неспособности человека к эндогенному синтезу аскорбата в сочетании с недостаточным поступлением аскорбата с пищей. Дефицит усиливают такие генетические дефекты, как дефект рецепторов ЛПНП, и экзогенные факторы риска развития ССЗ, которые вызывают дополнительное уменьшение запасов аскорбата. Дефицит аскорбата ведет к морфологическим изменениям стенок сосудов. Для предотвращения смертельных последствий крайне выраженного истощения запасов аскорбата, например, кровотечения при цинге, дефицит аскорбата одновременно сопровождается повышением плазменной концентрации факторов риска сужения сосудов и гемостаза, включая ЛП(а) и фибриноген. Хронический дефицит аскорбата ведет к межклеточному накоплению ЛП(а) и фибриногена/фибрина — маркеров очага атеросклероза. Первопричинное повреждение стенок сосудов проявляется, главным образом, в участках с измененными гемодинамическими условиями, что ведет к развитию инфаркта миокарда и инсульта как преобладающих проявлений ССЗ у человека. Таким образом, у больных заболеваниями коронарных сосудов и сосудов головного мозга нестабильность стенок сосудов вследствие дефицита аскорбата — основной фактор риска, в большей степени, чем уровень компонентов плазмы. Напротив, факторы риска в плазме крови вызывают проявление заболеваний периферических сосудов (ЗПС). При

этих состояниях некоторые компоненты плазмы крови, например, свободные радикалы кислорода из сигаретного дыма или претерпевшие окислительную модификацию липопротеины с высоким содержанием липопротеинов, оказывают неблагоприятное воздействие на стенки периферических сосудов, и развиваются ЗПС. Истощение запасов аскорбата ткани сосудов — также предпосылка проявления ЗПС. Патогенез ССЗ у человека обусловлен действием различных факторов. Однако дефицит аскорбата — характерный признак этих заболеваний. Комплексная концепция их патогенеза и терапии, представленная в настоящей работе, предлагает разгадку тайны развития сердечно-сосудистых заболеваний у человека и должна стать основой для улучшения здоровья человечества.

Введение

Недавно нами была сформулирована концепция того, что липопротеин (а) (ЛП(а)) выступает в качестве заменителя аскорбата — витамина С. (1) Эта концепция раскрывает роль ЛП(а) в физиологических процессах, а также предлагает новые подходы к терапии. На основании более ранних работ и результатов анализа дополнительных экспериментальных и клинических данных мы разработали комплексную теорию развития ССЗ у человека, которую предлагаем вашему вниманию. Главная причина развития ССЗ — дефицит аскорбата, который ведет к отложению ЛП(а) и фибриногена/фибрина в стенках сосудов. Мы установили взаимодействие между аскорбатом и ЛП(а) и предложили механизм патогенеза, который отличается от существующих концепций (2,3,4), поскольку раскрывает уникальные особенности развития атеросклероза у человека. Мы также предложили новый подход к профилактике и лечению ССЗ.

Базовая роль ЛП(а) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у человека

ЛП(а) был открыт в 1963 г. Каре Бергом (5). Его молекула в значительной степени напоминает ЛПНП, и основное отличие заключается в том, что гликопротеин апо(а) прикрепляется дисульфидной связью к апопротеину ЛПНП апо(В), что увеличивает площадь поверхности сферы липопротеина. Последовательность кДНК апо(а) поразительно гомологична последовательности кДНК плазминогена (6), с многократным повторением домена kringle 4, одним доменом kringle 5 и доменом протеазы. Из-за гомологичности последовательности апо(а) и плазминогена ЛП(а) называют отсутствующим звеном между атерогенезом и тромбогенезом (7).

Данные о том, что именно ЛП(а), а не ЛПНП, — главный фактор из липопротеинов, вызывающий развитие атеросклероза, были представлены одним из авторов настоящей статьи и его коллегами в Гамбургском университете (8,9,10). В большинстве современных исследований по оценке роли ЛП(а) в составе стенок сосудов человека, было установлено, что именно ЛП(а), а не ЛПНП, селективно накапливается в стенках сосудов у больных ССЗ. Кроме того, межклеточное накопление ЛП(а) тесно коррелировало с образованием атеросклеротических бляшек.

Самое главное, при гистологическом исследовании нескольких сотен поперечных срезов коронарных артерий и аорты человека иммуноокрашивание апо(В) без соответствующего окрашивания апо(а) наблюдалось редко, что свидетельствует о редком отложении на стенках сосудов только ЛПНП (9). Отложения ЛП(а) в стенках

сосудов согласно результатам иммуноморфометрического анализа, использованного вместо методов экстрагирования по причине преувеличения роли ЛПНП при применении последних: установлено, что основная фракция ЛП(а) диссоциирует в стенках сосудов на апо(а) и частицу типа LDL, особенно после смерти. (8) В предшествующих исследованиях не удавалось разграничить ЛПНП и ЛП(а), поэтому образование очагов атеросклероза неверно приписывалось ЛПНП.

Это заключение получило недавно подтверждение в результатах исследования по определению факторов риска в плазме крови у пациентов с наследственными дефектами рецепторов ЛПНП (11). У таких больных наследственной гиперхолестеринемией частота развития ССЗ в значительной степени определялась концентрацией ЛП(а) в плазме крови, при этом клиническое проявление ССЗ не было связано с общим уровнем холестерина и уровнем холестерина в ЛПНП в плазме крови.

В настоящее время получены убедительные клинические и экспериментальные данные о том, что ЛП(а) — более значимый фактор риска, чем общий холестерин и холестерин ЛПНП, при развитии ишемической болезни сердца (12), инсульта (13), а также повторного стеноза венозного трансплантата после операции по коронарному шунтированию. На этом основании мы делаем заключение о том, что ЛП(а) — это основной липопротеин, вызывающий развитие ССЗ у человека. Роль ЛПНП можно охарактеризовать как усиление фактора риска развития ССЗ при одновременном повышении уровня ЛП(а) в плазме крови.

Зависимость между концентрацией аскорбата и ЛП(а)

Нами отмечалось, что ЛП(а) обнаруживается, главным образом, в плазме крови человека, других приматов и некоторых других видов животных, которые утратили способность к синтезу аскорбата, и у которых, как следствие более низкий уровень аскорбата по сравнению с теми животными, которые способность к его эндогенной выработке сохранили. Однако мы не исключаем, что небольшое количество ЛП(а) будет обнаружено также у других видов. Утрата способности к синтезу аскорбата обусловлена произошедшей 40 миллионов лет назад у предков приматов мутацией в гене L-гулоно-γ-лактооксидазы. В результате этого ЛП(а) стал основным компонентом плазмы крови у приматов и человека. На основании этого мы предположили, что ЛП(а) — заменитель аскорбата. Верно также обратное утверждение: аскорбат заменяет ЛП(а), поскольку у большинства видов функции ЛП(а) без каких-либо неблагоприятных последствий заменяет аскорбат.

Ранее предполагалось, что ЛП(а) — это главным образом, патогенная частица, и концентрация ЛП(а) в плазме крови определяется, в основном, генетическими факторами. Наша публикация о зависимости между концентрацией ЛП(а) и аскорбата ознаменовала поворот в направлении научных изысканий и положила начало многочисленным исследованиям. Было установлено, что аскорбат, обладающий наиболее выраженными восстановительными свойствами из всех веществ, в норме присутствующих в организме, а также синтетические восстановители, например, N-ацетилцистеин (15), вызывают снижение уровня ЛП(а) в плазме крови. В клиническом исследовании с участием больных ССЗ при увеличении потребления аскорбата отмечалось снижение уровня ЛП(а) в плазме крови (неопубликованные наблюдения).

Кроме того, мы предположили, что ЛП(а) укрепляет стенки сосудов, особенно при дефиците аскорбата. При низкой концентрации аскорбата происходит нарушение

синтеза коллагена и эластина, и отложение ЛП(а) способствует уменьшению обусловленной этим нестабильности стенок сосудов и замедлению прогрессирования заболевания. Апо(а), макромолекула, должна компенсировать это повреждение, и благоприятные последствия должна иметь проявляемая им способность к связыванию с гликозаминогликанами и другими соединениями межклеточного матрикса. Кроме того, установлено, что апо(а) проявляет высокую аффинность к связыванию с пролином и гидроксипролином и, вероятно, с коллагеном и эластином — макромолекулами, которые в значительном количестве присутствуют в остатках этих аминокислот. Повышение потребления аскорбата уменьшает потребность в ЛП(а) для укрепления кровеносных сосудов, и таким образом аскорбат может заменить ЛП(а).

Недавно нам удалось подтвердить, что аскорбат способен заменить ЛП(а) в процессе развития заболевания. В настоящем базовом исследовании мы использовали морских свинок с низким содержанием аскорбата в крови, поскольку эти животные, как и человек, не способны синтезировать аскорбат, но могут синтезировать апо(а). При получении аскорбата в небольшом количестве, примерно соответствующем обычному уровню потребления человеком, у этих животных отмечалось стремительное образование атеросклеротических бляшек и отложений ЛП(а) на стенках сосудов. При увеличении потребления аскорбата отложения ЛП(а) в стенках артерий уменьшались, что препятствовало развитию атеросклероза. (16)

Аскорбат и изменение уровня ЛП(а) в плазме крови

Уровень ЛП(а) в плазме крови у разных людей может варьироваться с разницей в 1000 раз. Такой разброс концентраций в значительной степени обусловлен генетическими факторами, определяющими синтез апо(а), а также апо(В) и липидов. Возможно, модифицирующие гены, контролирующие синтез апо(а) на оптимальном уровне, еще не достигли полной эффективности, поэтому у некоторых людей этот синтез протекает чрезмерно интенсивно, повышая предрасположенность к развитию ССЗ.

Помимо генетических факторов, концентрация ЛП(а) в плазме крови зависит также от пищевых факторов, одним из которых является ниацин, способный, как установлено, снижать уровень ЛП(а) в плазме крови (17). Еще один пищевой фактор — аскорбат. Согласно полученным нами предварительным результатам, аскорбат вызывает снижение интенсивности синтеза апо(а) в клетках опухоли печени человека *in vitro*. Аскорбат способен также уменьшать прочность частиц ЛП(а) путем ослабления дисульфидных связей между апо(а) и апо(В) в печени.

[Наверх](#)

Дефицит аскорбата, профиль риска развития ССЗ и ЛП(а)

Истощение запасов аскорбата — распространенный метаболический признак эндогенных и экзогенных факторов риска развития ССЗ. Многие генетические дефекты сопровождаются дефицитом аскорбата. В результате генетического дефекта постоянная скорость некоторых контролируемых ферментами метаболических реакций снижается. Указанная постоянная скорость может быть повышена до нормальных значений посредством повышения концентрации некоторых кофакторов (18). При попытке нормализации указанной пониженной постоянной скорости происходит истощение

запасов аскорбата и других незаменимых кофакторов метаболических реакций. Аскорбат, молекула, обладающая выраженной способностью к восстановлению и гидроксигированию, в ходе этих реакций разрушается. Соответствующим образом, при попытке уменьшения обусловленного генетическим дефектом повреждения уровень аскорбата снижается, усиливая общие неблагоприятные последствия дефицита аскорбата.

Один из генетических дефектов, применительно к которому этапы уменьшения запаса аскорбата хорошо изучены, — это дефект рецепторов ЛПНП. При синтезе всех рецепторов ЛПНП (19) происходит подавление активности 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А редуктазы в процессе синтеза холестерина (20), защита ЛПНП от окислительной модификации (21) и стимулирование 7 α -гидроксилазы при катаболизме холестерина до желчных кислот (22). Мы предполагаем, что именно дефицит аскорбата является действительной причиной преждевременного развития ССЗ при том наследственном нарушении, последствия которого усугубляются генетическим дефектом.

В этом контексте представляет интерес опубликованное недавно Seed и соавт. исследование с участием больных гиперхолестеринемией (11). В этом исследовании сообщалось об отсутствии корреляции между повышенным уровнем ЛПНП и первопричинным генетическим дефектом рецептора ЛПНП и развитием ССЗ. Таким образом, указанный генетический дефект, вызывающий развитие дефицита аскорбата, в сочетании с генетически обусловленным отложением высокого уровня ЛП(а) существенно повышали риск преждевременного развития ССЗ.

Как и генетические дефекты, экзогенные факторы риска развития ССЗ ведут к истощению запасов аскорбата. Наблюдаемую корреляцию между потреблением пищи с высоким содержанием жиров или курением сигарет и развитием ССЗ можно объяснить как результат дефицита аскорбата, обусловленного разрушением аскорбата в ходе катаболизма липидов и попытками обезвредить вещества, содержащиеся в сигаретном дыме. При недостаточном потреблении аскорбата с пищей как эндогенные, так и экзогенные факторы риска развития ССЗ усугубляют дефицит аскорбата и ускоряют развитие ССЗ.

Дефицит аскорбата и стенки сосудов

Аскорбемиа, абсолютное истощение запасов аскорбата при цинге, ведет к полной утрате целостности и стабильности стенок сосудов и выходу крови в околососудистое пространство. Гипоаскорбемиа ведет к развитию ранней стадии этого нарушения.

Дефицит аскорбата непосредственно влияет на эндотелий сосудов. Для него характерно изменение морфологических характеристик клеток и значительное удаление клеток друг от друга. Указанные изменения ведут к утрате эндотелием функции барьера между кровью и стенкой сосудов, повышению их проницаемости и, как следствие, увеличению инфильтрации компонентов плазмы в стенку сосудов.

Также происходит повреждение межклеточного матрикса. Коллаген и эластин, основные макромолекулы в составе матрикса, образуются из предшественников — проколлагена и проэластина — путем гидроксигирования пропиловых и лизиловых остатков. Дефицит аскорбата ведет к незавершенности гидроксигирования и, как следствие, ослаблению межклеточного матрикса. Как известно, изменение структуры

эндотелия и ослабление соединительной ткани — это характерные признаки образования атеросклеротических бляшек.

Дефицит аскорбата и метаболические механизмы, препятствующие развитию его последствий

Для уменьшения последствий длительного дефицита аскорбата в результате выраженного эволюционного давления появились соответствующие метаболические механизмы. Наиболее опасным последствием истощения запасов аскорбата является потеря крови. Вследствие этого при дефиците аскорбата для предупреждения кровотечений происходит серия метаболических реакций, основная цель которых заключается в активизации механизмов сужения сосудов и гемостаза.

По этой причине не вызывает удивления тот факт, что дефицит аскорбата фактически вызывает действие всех факторов риска атерогенеза и тромбогенеза, большинство из которых имеют непосредственную клиническую значимость. В рамках первой линии защиты от риска околососудистого кровотечения повышение уровня тромбоксана и понижение уровня простаглицлина (23) и простаглицлина E ведет к сужению сосудов и гемостазу. Мы установили, что длительный дефицит аскорбата ведет к повышению уровня фибриногена и ЛП(а) в плазме крови, и в этом случае ЛП(а) оказывает благоприятное действие благодаря своим противотромботическим свойствам.

Также мы не установили однозначной связи между аскорбатом и ЛП(а). ЛП(а) — последний элемент последовательности участников реакции острой фазы или факторов риска, активность которых вызывается дефицитом аскорбата. Однако ЛП(а) оказывает особенно неблагоприятное воздействие из-за отложения липидов в стенках сосудов.

Терапевтические преимущества очевидны: потребление аскорбата повышает уровень простаглицлина и потенциально EDRF — эндотелиального расслабляющего фактора. Этот активный сосудорасширяющий фактор идентичен оксиду азота, и аскорбат способен защищать активную форму EDRF от подавления окисления до диоксида азота. При этом аскорбат понижает уровень тромбоксана, фибриногена и ЛП(а) и тем самым способствует существенному улучшению профиля риска в клинической кардиологии.

Функция ЛП(а) и фибриногена в стенках сосудов

В гамбургских исследованиях было установлено, что ЛП(а) откладывается, главным образом, с фибриногеном/фибрином (10). Также установлено, что ЛП(а) связывается с неподвижным фибриногеном/фибрином (25), и имеются данные о прямом связывании ЛП(а) с фибриногеном/фибрином в стенках сосудов (26). Теперь для всех этих наблюдений есть объяснение. При дефиците аскорбата проявляется потребность в увеличении концентрации ЛП(а) и фибриногена в плазме крови для связывания ЛП(а) с фибриногеном/фибрином в стенках сосудов и его селективного удержания.

Гемостатические свойства ЛП(а) и фибриногена необходимы для предупреждения опасных последствий дефицита аскорбата. ЛП(а) также способен замедлять прогрессирование заболеваний и обеспечивать восстановление тканей. Установлено, что разрушение тканей происходит под действием свободных радикалов и плазмина.

Мы предположили, что апо(а) благодаря наличию множества дисульфидных групп, которые под действием аскорбата могут расщепляться до тиолов, сам по себе выступает в качестве антиоксиданта (1). Кроме того, мы предполагаем, что благодаря гомологичности плазмин ЛП(а) подавляет также вызванный плазмином процесс разрушения тканей. Содержание липидов в частице ЛП(а) одновременно обеспечивает субстрат для восстановления клеток. Для выполнения физиологических функций ЛП(а) откладывается в виде неповрежденной частицы липопротеина и может быть изолирован из стенок сосудов (8). Межклеточное накопление ЛП(а) в стенках сосудов — независимый механизм патогенеза ССЗ у человека, который предложен в качестве предпосылки атерогенеза в отличие от концепций механизмов поглощения и разрушения липопротеинов фагоцитами.

Теория развития сердечно-сосудистых заболеваний

Теперь мы можем описать новый механизм патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний у человека. ССЗ у человека — это, главным образом, дегенеративные заболевания, вызванные хроническим дефицитом аскорбата. Межклеточное отложение ЛП(а) и фибриногена — защитных механизм, направленный на уменьшение неблагоприятных последствий этого дефицита. Однако если это состояние имеет хронический характер, такая защита может запустить патологический процесс, который ведет к постоянному накоплению ЛП(а) и фибриногена/фибрина в стенках сосудов. Таким образом, ЛП(а) и фибриноген/фибрин становятся маркерами очага атеросклероза (см. рисунок).

Нарушение целостности стенок сосудов при дефиците аскорбата ведет к увеличению инфильтрации компонентов плазмы и утолщению интимы в сосудистой системе, но необязательно образованию атеросклеротических бляшек. Однако, при проявлении первопричинного повреждения стенки сосудов в результате изменения гемодинамических условий происходит образование бляшек.

Настоящая теория объясняет, почему атеросклероз у человека развивается, главным образом, в участках с измененной гемодинамикой, например, разветвлениях коронарных, шейных артерий и артерий головного мозга. Она объясняет, почему основными проявлениями ССЗ у человека являются инфаркт миокарда и инсульт, а также повышение риска ССЗ при артериальной гипертензии, при котором повышение системного давления вызывает интенсивное проявление первопричинного повреждения стенок сосудов.

Маловероятно, что атерогенность ЛП(а) обусловлена связыванием с рецепторами плазминогена с клетками эндотелия (27). Указанные рецепторы представлены в сосудистой системе так, что такой патологический механизм должен был бы привести к повышению частоты развития заболеваний периферических сосудов и образования тромбов в венах, что необязательно сопровождается повышением уровня ЛП(а) в плазме крови.

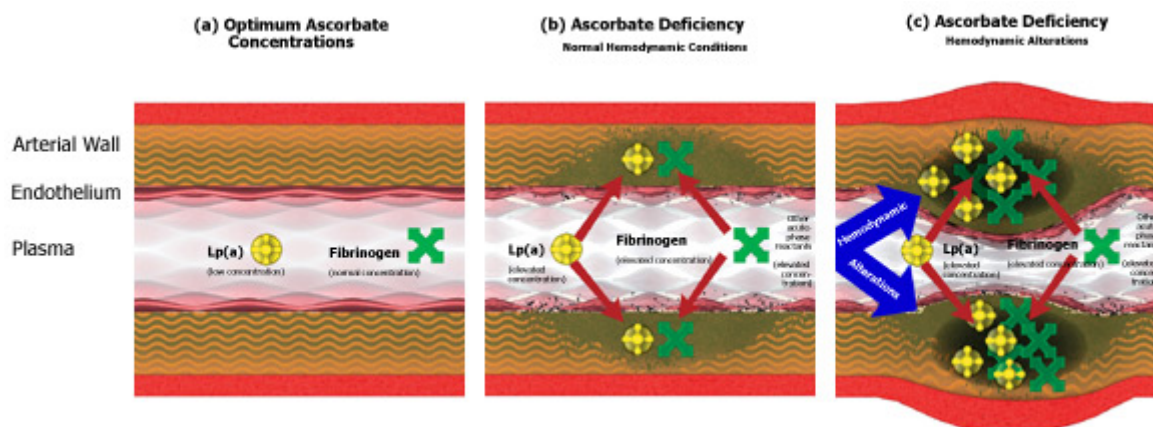


Таблица с переводом к рис. 1

Arterial Wall	Стенка артерий
Endothelium	Эндотелий
Plasma	Плазма крови
(a) Optimum Ascorbate Concentrations	(a) Оптимальная концентрация аскорбата
(b) Ascorbate Deficiency Normal Hemodynamic Conditions	(b) Дефицит аскорбата Нормальная гемодинамика
(c) Ascorbate Deficiency Hemodynamic Alterations	(c) Дефицит аскорбата Изменение гемодинамики
Lp(a)	ЛП(а)
Fibrinogen	Фибриноген

Рисунок 1. Предлагаемый механизм атерогенеза.

На схеме условно представлены отделы артерии с эндотелиальной выстилкой и межклеточным матриксом с коллагеном, эластином и другими макромолекулами, отмеченными волнистыми линиями. (a) Достаточная концентрация аскорбата в плазме крови и тканях обеспечивает целостность стенки артерий. (b,c) Дефицит аскорбата характеризуется морфологическими изменениями стенки сосудов, утратой барьерной функции эндотелия и повреждением межклеточного матрикса, что ведет к увеличению инфильтрата компонентов плазмы в стенках сосудов. Дефицит аскорбата также вызывает изменения в обмене веществ и повышение плазменного уровня различных факторов риска развития ССЗ, в том числе ЛП(а) (●) и фибриногена (X). (b) Указанные морфологические и метаболические изменения, как правило, ведут к утолщению интимы, но не во всех случаях — к образованию атеросклеротических бляшек. (c) Однако изменения гемодинамики на участках ответвлений и при гипертензивных состояниях, приводят к проявлению первопричинного повреждения стенок сосудов и последующего образования атеросклеротических бляшек.

Периферические формы атеросклероза

Теперь мы можем описать другой феномен, связанный с ССЗ человека. Основное различие механизмов патогенеза атеросклероза в участках с предрасположенностью с одной стороны и заболеваний периферических сосудов (ЗПС) с другой. Инфаркт миокарда и инсульт — наиболее распространенные проявления ССЗ. Локализованное образование атеросклеротических бляшек у таких пациентов можно объяснить только нестабильностью стенок сосудов как основным фактором риска. Повышение концентрации факторов риска в плазме крови, например, холестерина или ЛПНП, нельзя объяснить локализованным проявлением ССЗ. Однако они могут усугублять развитие ССЗ у конкретного пациента.

Тем не менее, при развитии ЗПС указанные плазменные факторы риска могут играть значительно более значимую роль за счет прямого или косвенного неблагоприятного

воздействия на стенки сосудов. Следовательно, это ведет к развитию атеросклероза в периферических сосудах при длительном контакте между вредными компонентами плазмы крови и эндотелием. Липопротеины с высоким содержанием триглицеридов благодаря своей повышенной склонности к перекисному окислению, выступают в качестве таких факторов, вызывающих повреждение периферических сосудов.

Настоящая теория объясняет причины развития периферической формы ССЗ, сопровождающихся гиперлипидемией III типа, метаболическим нарушением, при котором липопротеины с высоким содержанием триглицеридов накапливаются в плазме крови в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов средней плотности (ЛПСП). Указанные состояния характеризуются дополнительным патологическим механизмом отложения липидов в стенках сосудов. В дополнение к межклеточному отложению ЛП(а), механизм которого описан выше, более важную роль играет поглощение липопротеинов после окислительного изменения фагоцитами. Это может объяснить, почему пенистые клетки значительно чаще обнаруживаются в стенках сосудов пациентов с метаболическими нарушениями.

Аналогичный патологический механизм участвуют в развитии ЗПС при курении сигарет. Свободные радикалы кислорода из сигаретного дыма вызывают повреждение эндотелия напрямую или посредством окислительного изменения липопротеинов. Следует отметить, что аскорбат, обладающий наиболее выраженными противокислительными свойствами из всех веществ, в норме присутствующих в организме, также активно подавляет указанные патологические механизмы.

В целом, наследственные метаболические нарушения, вызывающие повышение концентрации потенциально неблагоприятных для здоровья компонентов плазмы крови, часто сопровождаются развитием ЗПС, например, гомоцистинурия.

Особый интерес представляет патогенез ЗПС при сахарном диабете. Молекулы глюкозы и аскорбата имеют структурное сходство и конкурируют за одну систему транспорта для поглощения клетками. Повышение уровня глюкозы подавляет оптимальное подавление аскорбата тканями, что ведет к хроническому дефициту аскорбата в стенках сосудов и их повреждению. Следовательно, потребление аскорбата с пищей должно обеспечить эффективный контроль течения диабетической ангиопатии.

Различия механизмов патогенеза ССЗ в участках с предрасположенностью с одной стороны и ЗПС с другой часто взаимосвязаны. Тем не менее, определение критериев разграничения этих процессов было бы полезно при разработке будущих подходов к их терапии. Независимо от различий в задействованных механизмах патогенеза дефицит аскорбата является распространенным признаком ССЗ у человека.

Заключения по поводу профилактики и терапии

Представленная в настоящей работе теория позволяет предложить эффективные средства профилактики и терапии для большинства людей с риском развития ССЗ, так и для больных ССЗ.

Профилактика

Установлено, что аскорбат, обладающий выраженной способностью к восстановлению и гидроксигированию, позволяет эффективно решить главные задачи профилактики: снижение уровня ЛП(а) в плазме крови, профилактика отложения ЛП(а) в стенках сосудов (16), снижение повышенного уровня ЛПНП (28), повышение уровня ЛПВП (29), профилактика окислительного изменения липопротеинов, защита от окислительного повреждения при воздействии свободных радикалов кислорода и регенерации токоферола, профилактика окислительного изменения липопротеинов и, что самое главное, сохранение целостности стенок сосудов и профилактика образования атеросклеротических бляшек (16).

В то же время аскорбат позволяет решить все указанные задачи при терапевтическом применении. Сложно разработать лекарственный препарат, превосходящий по своему действию аскорбат, миллиарды лет вырабатываемый и совершенствуемый самой природой. Преждевременное развитие атеросклероза, по сути, не отмечается у большинства видов животных, тогда как миллионы людей с хроническим дефицитом аскорбата умирают от атеросклероза и связанных с ним заболеваний ежегодно.

Терапия

Аскорбат способен не только предотвратить развитие очага атеросклероза, но также уменьшить уже имеющиеся бляшки. Хорошо известно, что аскорбат повышает уровень ЛПВП в плазме крови, тем самым способствуя обратному транспорту холестерина путем поглощения внутри- и межклеточных липидов из стенки сосудов.

Поскольку, согласно полученным нами данным, образование бляшек сопровождается межклеточным отложением ЛП(а), основной упор при разработке терапевтических средств следует делать на высвобождении ЛП(а) или его липидных компонентов из стенок артерий. Аскорбат может участвовать в этом двумя способами: посредством диссоциации от напоминающего ЛПНП компонента ЛП(а), тем самым усиливая отток липопротеина из стенок сосудов и преобразуя лизильные остатки в этих стенках в остатки гидроксилсила и уменьшая аффинность к связыванию с компонентами стенок сосудов с помощью лизильной гаптенной группы.

Эффективность разрушения связей ЛП(а) и фибриногена/фибрина в стенках сосудов можно существенно повысить применением в небольших профилактических дозах одного или нескольких ингибиторов, конкурирующих с лизильными гаптенными группами (лизин, 6-аминокапроновая кислота, р-аминометилбензойная кислота, транс-4-аминометилциклогексан-карбоксовая кислота и др.).

Больным сердечно-сосудистыми заболеваниями на поздних стадиях может быть назначено применение указанных ингибиторов в терапевтических дозах в комбинации с аскорбатом и в дополнение к соответствующей традиционной терапии ввиду клинического подтверждения их терапевтического эффекта.

Можно утверждать, что этот класс веществ, которые широко применяются в качестве противотромботических средств, могут вызывать нарушения свертываемости крови. Однако указанные вещества являются ингибиторами протеазы и уменьшают интенсивность фибринолиза, а также интенсивность свертывания крови (31). Эти вещества применялись в долгосрочных исследованиях по разным показаниям и не имели неблагоприятных побочных эффектов. Однако нами не выявлено каких-либо более ранних рекомендаций по их применению для фармакологической терапии

сердечно-сосудистых заболеваний. Комбинацию указанных веществ с аскорбатом можно рассматривать оптимальным вариантом, поскольку аскорбат уменьшает потребность в дополнительном отложении ЛП(а) в стенках сосудов, а ингибиторы усиливают высвобождение уже имеющихся отложений ЛП(а). Кроме того, установлено, что аскорбат обладает антикоагулянтными (32) и профибринолитическими свойствами.

Вывод

Концепция, представленная в настоящей работе, впервые предлагает убедительное объяснение уникальных особенностей развития ССЗ у человека. Она позволяет ответить на вопросы, которые не могли разрешить существующие гипотезы развития ССЗ (1,2,3). Дефицит аскорбата — предпосылка развития ССЗ и их характерный признак. За редким исключением ССЗ — заболевания дегенеративные. Ведущий фактор их развития — в большей степени нестабильность стенки сосудов, а не отложение каких-либо компонентов плазмы, и основной механизм патогенеза — отложение ЛП(а) и фибриногена/фибрина на стенках сосудов.

Теперь мы можем объяснить, почему самая выраженная тенденция к снижению смертности от ССЗ среди всех промышленных стран отмечается именно в США — стране с наиболее высоким потреблением витамина С. Кроме того, теперь мы понимаем, почему эти две тенденции наблюдаются точно параллельно друг другу. На основании научной концепции, представленной в настоящей публикации, теперь можно предложить способы улучшения ситуации в других странах.

Механизмы патогенеза, описанные в настоящей статье, и терапевтические заключения представляют собой разгадку тайны развития сердечно-сосудистых заболеваний

Мы остановились подробно на следующих положениях:

- связь причины наиболее важного для современного мира заболевания с дефицитом аскорбата в результате сочетания генетического дефекта и недостаточного потребления аскорбата;
- регулирование уровня ЛП(а) в плазме крови под действием аскорбата и причины, по которым ЛП(а) и аскорбат обнаруживают у большинства видов животных;
- определение дефицита аскорбата как распространенного проявления эндогенных и экзогенных факторов риска развития ССЗ;
- условия, при которых физиологический защитный механизм, созданный природой для уменьшения неблагоприятных последствий дефицита аскорбата, может стать патологическим;
- межклеточное отложение ЛП(а) и фибриногена/фибрина как основной механизм атерогенеза у человека;
- описание комплексной теории развития сердечно-сосудистых заболеваний у человека и различия между атеросклерозом в участках с предрасположенностью и заболеваниями периферических сосудов;

- наконец, на основании сделанных открытий мы предложили рекомендации по профилактике и терапии ССЗ у человека, которые могут вывести кардиологию на качественно новый уровень.

Пятьдесят лет назад было установлено, что дефицит аскорбата — значимый фактор риска развития ССЗ (33), и 37 лет назад в предварительных ангиографических исследованиях отмечалась способность аскорбата уменьшать атеросклеротические бляшки у человека (34). Рационального объяснения тому, почему эти полученные давно данные о терапевтической ценности аскорбата были проигнорированы и длительное время не были достоянием медицинской общественности, нет.

Наши публикации положили начало дополнительным клиническим исследованиям в этой области. Полученные данные о благоприятном действии аскорбата достаточно убедительны, но для окончательного опровержения многолетнего недоверия и скептицизма по отношению к ним требуется их комплексное клиническое подтверждение. Мы убеждены, что в ближайшее время аскорбат станет препаратом первого выбора для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Терапевтическая значимость нашего открытия не ограничивается ССЗ, ЛП(а) и аскорбат участвуют также в развитии злокачественных новообразований, воспалительных заболеваний и других заболеваний, в том числе процессов старения. Отложение ЛП(а) в непосредственной близости от очага заболевания можно рассматривать как защитный механизм для уменьшения его прогрессирования, особенно в условиях низкой концентрации аскорбата. Соотношение концентраций ЛП(а) и аскорбата — естественный регулирующий механизм, от которого напрямую зависит здоровье человека. Уменьшение дефицита аскорбата может способствовать существенному улучшению здоровья и увеличению ожидаемой продолжительности жизни человека.

Благодарность

Авторы благодарят Roger Barth за контроль за содержанием животных, Dugui Jiang и Su-Cheng Yu за техническое сопровождение, Constance Tsao за ценные замечания в ходе обсуждения; Rosemary Babcock и James Liu за библиотечную работу, Jolanta Walichiewicz за помощь с графическим оформлением и Dorothy Munro и Martha Best за секретарскую работу.

Список литературы

1. Rath M & Pauling L (1990): Proceedings of the National Academy of Sciences USA 87, 6204-6207.
2. Brown MS & Goldstein JL (1984): Scientific American 251, 58-66.
3. Ross R (1986): New England Journal of Medicine 314, 488-500.
4. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, & Witztum JL (1989): New England Journal of Medicine 320, 915-924.
5. Berg K (1963): Acta Pathologica 59, 369-382.
6. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM & Lawn RM (1987): Nature 300, 132-137.
7. Brown MS & Goldstein JL (1987): Nature (London) 330, 113-114.

8. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ & Beisiegel U (1989): *Arteriosclerosis* 9, 579-592.
9. Niendorf A, Rath M, Wolf K, Peters S, Arps H, Beisiegel U & Dietel M (1990): *Virchows Archiv. A. Pathol. Anat.* 417, 105-111.
10. Beisiegel U, Niendorf A, Wolf K, Reblin T & Rath M (1990): *European Heart Journal* 11, Suppl. E., 174-183.
11. Seed BM, Hoppichler F, Reaveley D, McCarhty S, Thompson GR, Boerwinkle E & Utermann G (1990): *New England Journal of Medicine* 322, 1494-1499.
12. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA & Gotto AM Jr. (1986): *Circulation* 74, 758-765.
13. Zenker G, Koltringer P, Bone G, Kieder Korn K, Pfeiffer K & Jurgens G (1986): *Stroke* 17, 942-945.
14. Hoff HF & Gaubatz JW (1982): *Atherosclerosis* 42: 273-297.
15. Gavish D & Breslow JL (1991): *Lancet* 337, 203-204.
16. Rath M & Pauling L (1990): *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 87, 9388-9390.
17. Carlson LA, Hamsten A & Asplund A (1989): *Journal of Internal Medicine* 226, 271-276.
18. Pauling L (1968): *Science* 160, 265-271.
19. Aulinskas TH, Van der Westerhuyzen DR & Coetzee GA (1983): *Atherosclerosis* 47, 159-171.
20. Harwood HJ Jr, Greene YJ & Stacpoole PW (1986): *Journal of Biological Chemistry* 261, 7127-7135.
21. Frei B, England L & Ames BN (1989): *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 86, 6377-6381.
22. Ginter E (1973): *Science* 179, 702-704.
23. Beetens J, Coene M-C, Verheyen A, Zonnekyn L & Herman AG (1986): *Prostaglandins* 32, 335-352.
24. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM & Scanu AM (1990): *Arteriosclerosis* 10, 240-245.
25. Harpel PC, Gordon BR & Parker TS (1989): *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 86, 3847-3851.
26. Smith EB & Cochran S (1990): *Atherosclerosis* 84, 173-181.
27. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM & Plow EF (1989): *Nature* 339, 301-303.
28. Ginter E (1979): *Wld. Rev. Nutr. Diet.* 33, 104-141.
29. Bates CJ, Mandal AR, Cole TJ (1977): *Lancet* 3, 611.
30. Jialal I, Vega GL & Grundy SM (1990): *Atherosclerosis* 82, 185-191.
31. Aoki N, Naito K & Yoshida N (1978): *Blood* 1, 1-12.
32. Bordia A & Verma SD (1985): *Clinical Cardiology* 8, 552-554.
33. Paterson JC (1941): *Canadian Medical Association Journal* 44, 114-120.
34. Willis GC, Light AW & Gow WQS (1954): *Canadian Medical Association Journal* 71, 562-568.

[Навeрx](#)