

УДК 616.13-004.6:000.57

© В. В. Килесса, 2012.

**ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА****В.В. Килесса***Кафедра терапии и семейной медицины факультета последипломного образования, Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.***PHYLOGENETIC ASPECTS OF ATHEROSCLEROSIS****V. V. Kilessa****SUMMARY**

Put forward a hypothesis that the roots of this natural phenomenon, which is the atherosclerosis, lie in the phylogenetic aspect, the essence of which lies in the fact that excessive load attributable to the vascular mesenchyme of the aorta and its branches lie just a burden that makes it as depletion of the newer phylogenetic potential, to return to his distant past histophylogenetic, with the initiation of relapse preformed angioblastic type hematopoiesis.

**ФИЛОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ****В. В. Килесса****РЕЗЮМЕ**

Висунуто робоча гіпотеза про те, що коріння такого природно-видового явища, яким є атеросклероз, лежать в філогенетичному аспекті, сутність якого полягає в тому, що надмірні навантаження припадають на судинну мезенхіму аорти та її гілок лягають настільки тяжким тягарем, що змушують її в міру виснаження філогенетичних новіших потенцій, повертатися в своє далеке гістофілогенетичне минуле, з ініціацією рецидивів преформованого ангиобластического типу кровотворення.

**Ключевые слова:** атеросклероз, филогенез, сосудистая мезенхима, ангиобластический тип кроветворения.

Первоначально, формирование теории является следствием явлений, которые не могли быть объяснены устоявшимися взглядами, и уже вновь сформулированная теория еще имеет мало общего с материальной ее реализацией, или никогда не будет воплощена в жизнь в силу различных обстоятельств. Но, во всяком случае, теория способна создать систему новых координат, которые возможно будут использованы в этой или иной мере.

Достаточно сказать, что теоретическое положение Аничкова Н.Н. и Халатова С.С. «без холестерина нет атеросклероза», сформулированная в 1913-1915 гг. сегодня практически реализуется в виде эффективной гиполипидемической терапии статинами, а «ин-фильтративно-воспалительная» теория R. Virchow (1856) и «инкрустационно-тромбогенная» теория К. Von Rokitansky (1852) – в системном лечении ацетилсалициловой кислотой, антикоагулянтами, дезагрегантами. Но надо признать со всей очевидностью тот факт, что атерогенез является в высшей степени сложным процессом, а любая теория, как бы она не претендовала в авторской версии на истину в последней инстанции, тем не менее отражала и будет отражать какой либо частный аспект атерогенеза.

И на сегодняшний день теоретически остаются необъяснимыми казалось бы, очевидные, но противоречивые аспекты: 1. Стереотипность процесса вне зависимости от характера дислипидемий; 2. Очаговость процесса; 3. В условиях перманентной систем-

ной гиперхолестеринемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии, атеросклероз, тем не менее, локальная патология; но и никогда не развивающаяся в мелких артериях, артериолах, венах, венулах, капиллярах, лимфатических сосудах; 4. Развитие атеросклероза в условиях нормального липидного обмена; 5. Подэндотелиальное расположение клетко-содержащих атеросклеротических образований; 6. Наличие на данный отрезок времени атеросклеротических образований различной степени зрелости; 7. Очаговость атеронекроза, атеротромбоза и атерокальциноза; 8. Отсутствие атеросклеротических образований в а. pulmonales даже в условиях грубейших нарушений липидного обмена системного характера при нормальном уровне артериального давления в ней, но развитие атеросклероза в легочной артерии при легочной гипертензии и неизменном липидном обмене; 9. Наличие в липидных клетко-содержащих атеросклеротических образований совершенно не типичных клеточных элементов – пенистых клеток; 10. Атерокальциноз; 11. Продолжение развития атеросклероза после аорто-коронарного шунтирования в шунтах и постстентированное продолжение прогрессии атеросклероза.

Достаточно серьезного внимания заслуживает мнение И.В. Давыдовского, который в 1966г. писал – «Атеросклероз представляет собой природно-видовое явление, связанное с возрастом. Количественная и качественная сторона этого явления, время его на-

ступления, интенсивность процесса индивидуально не могут быть регламентированы». Ранее в 1961 г. И.В.Давыдовский указывал – «С одной стороны корни атеросклероза уходят в далекое филогенетическое прошлое. Атеросклероз наблюдается у птиц, высокоорганизованных млекопитающих, являясь при этом, как правило, бессимптомным. С другой стороны, эти же корни тесно связаны с онтогенезом, а именно с поздним возрастом и, вообще, с продолжительностью жизни. Все это в значительной мере разрушает чисто медицинский нозологический аспект применительно к атеросклерозу и делает последний скорее принадлежностью общего развития и старения артериальной системы у высокоорганизованных существ, особенно у человека». Руководствуясь логикой И.В.Давыдовского, следует считать, что проблемы атерогенеза надо решать, по мере возможности, но только и не столько в плоскости факторности явления, хотя они несомненно и влияют на атерогенез, сколько в аспектах филогенеза, объединяющих равно как человека, высших млекопитающих, так и птиц. Как известно, биогенетический закон Геккеля-Мюллера гласит: «Онтогенез есть быстрое и краткое повторение филогенеза». Но, что если посмотреть на биогенетический закон Геккеля-Мюллера, что называется «от и до»? Иными словами, на какой биологический фундамент будет опираться постонтогенетический период жизни индивидуума?

Логическим, но более конкретизирующим, продолжением биогенетического закона Геккеля-Мюллера является теория А.А.Заварзина – «Теория параллелизма и эволюционной динамики тканей, согласно которой:

1. Одинаковые функции во всем животном мире выполняются одинаковыми структурами;
2. Во всех типах животного мира однозначные в функциональном отношении гистологические структуры развиваются по одному и тому же плану, в достаточной степени, независимо от положения животного в системе и от высоты его организации в целом. Таким образом, во всех филогенетических рядах гистологические структуры могут быть расположены в параллельные ряды, члены которых стоящие на одной и той же ступени развития, будут более или менее одинаковые;
3. По мере усложнения гистологической структуры число входящих в нее элементов увеличивается, причем одновременно упрощается строение каждого из них.

О каких гистологических параллелях может идти речь при атеросклерозе?

Как известно, атеросклероз развивается в аорте и отходящих от нее ветвях, в первую очередь, в коронарных артериях.

Какова же динамика встречаемости и развития атеросклероза в популяции в различные временные промежутки? По данным Вихерта А.М. и Дробковой И.П.

(1985) липидные пятна и полосы в грудном и брюшном отделах аорты у детей до 10 лет обнаруживаются в 92,2% случаев, в возрасте от 10 до 16 лет – в 100%, а к 25 годам жизни площадь поражения аорты достигает 30-50% ее поверхности. В коронарных артериях, по данным А.М.Вихерта (1985), в возрасте 10-19 лет атеросклеротические образования обнаруживаются у 65% представителей мужского и 62% женского полов. На третьем десятилетии жизни лишь у 11-12% мужчин и женщин нет атеросклеротических изменений. Причем у 46% мужчин и 33% женщин имеются фиброзные бляшки, а к 35-45 годам атеросклеротические образования обнаруживаются и в артериях головного мозга. На четвертом десятилетии лишь 4% мужчин и 7% женщин не имеют атеросклеротических изменений, а у 3-4,5% наблюдается атерокальциноз. На пятом десятилетии жизни нет атеросклеротических образований макроскопически у 1% мужчин и 4% женщин. На шестом десятилетии непораженные атеросклеротическими образованиями коронарные артерии наблюдаются в единичных случаях. В последующие годы жизни – людей без атеросклероза коронарных артерий не бывает.

Атерокальциноз в коронарных артериях начинается проявляться, как правило, старше 30 лет у мужчин и после 40 лет – у женщин. Атерокальциноз является исключительным следствием атеронекроза и атеротромбоза. Атерокальциноз, как морологическая единица, не имеет ничего общего с другой самостоятельной нозологической единицей – медиокальцинозом Monckenberg J.G. – диффузным кальцинозом средней оболочки сосуда, поражающим крупные артерии таза, нижних конечностей, брюшную аорту, реже – локтевые и плечевые артерии, но не поражающим коронарные, мозговые, подмышечные, подколенные артерии (Вихерт А.М. и соавт., 1970).

Таким образом, исходя из статистических данных крупномасштабных эпидемиологических исследований Вихерта А.М., также следует, что атеросклероз аорты и ее крупных ветвей, в первую очередь коронарных артерий, представляет собой не случайное заболевание, а определенную закономерность общебиологического свойства. Так какие же конкретные общебиологические черты, помимо кровеносного русла, присущи аорте и ее крупным ветвям у человека, высших млекопитающих и других филогенетически древних представителей животного мира – птицам, рептилиям, рыбам? Ангиобластический тип кроветворения у человека, высших млекопитающих, птиц, рептилий, рыб.

В процессе развития аорты – она же выступает и в роли источника клеток гемопоэза.

На ранних этапах гистогенеза, когда количество клеточных элементов не велико, их трофика обеспечивается циркуляцией жидкости по межклеточным щелям и каналам – дососудистая микроциркуляция. Некоторые ограниченные мезенхимными клетками

каналы в своем просвете содержат клетки эритроидного ряда в виде «кровяных островков». У человека функционирование «кровяных островков» желточного мешка начинается с 19 дней. К 22 дню эмбрионального периода развития кроветворные клетки проникают в мезодермальную ткань развивающихся сердца, аорты, артерий – ангиобластический тип кроветворения. Новообразованные эритроциты и лейкоциты, созревая, выселяются не непосредственно в просвет сосудов, а проникают по межклеточному веществу на периферию и уходят в циркуляцию (Мальшевская В.А., 1971; Фрунташ Н.М., 1982; Бобрин И.И. и соавт., 1991). На 6-й недели эмбрионального периода развития снижается активность кроветворения в желточном мешке, но полностью ангиобластический тип кроветворения прекращается лишь к началу IV месяца внутриутробного периода развития, заменяясь печеночным типом кроветворения, пик которого приходится к V месяцу и он в свою очередь вытесняется миелоидным типом кроветворения, который полностью функционирует непосредственно к рождению доношенного плода (Кассирский И.А., Алексеев Г.А., 1970).

Аналогичный гистогенотический план развития аорты и ее ветвей с одномоментным существованием ангиобластического типа кроветворения, имеет место у млекопитающих, птиц, рептилий и рыб лишь с разницей сроков гистогенеза. Однако, ангиобластический тип кроветворения (кроме этого осуществляется кроветворение в почке, селезенке, стенке кишечника) у костистых рыб происходит на протяжении всей жизни, не заменяясь ни на какой другой тип, и не трансформируется в костномозговой тип – костный скелет у рыб не имеет ни какого отношения к гемопоэзу (Щелкунов С.И., 1977). «Кровяные островки» расположены по окружности сосудов на различном расстоянии друг от друга. Подобного рода очаги выступают на срезах приносящей жаберной артерии и ее наиболее крупных ветвей. Очаги кроветворения имеют различный размер и очертания, при этом они разбросаны в беспорядке. Многие из них настолько толстые, что клеточный состав их не просматривается. Со стороны сосудистого просвета очаги кроветворения перекрываются эндотелием, строение которого отличается от участков эндотелия, лежащих между кроветворными очагами. Особенностью этого эндотелия является то, что клетки его меньших размеров и эндотелий является рыхлым и продырявленным, но уход клеток из кровяных островков в циркуляцию происходит не непосредственно в просвет сосудов, а проникая по межклеточному веществу на периферию, уходя в микроциркуляцию. Зернистые же лейкоциты в кроветворном аппарате рыб не наблюдаются (Щелкунов С.И., 1977). У человека изменения эндотелиальной выстилки над атеросклеротическими образованиями детально описаны Walski M. et al. (2002) по данным сканирующей элект-

ронной микроскопии. Эндотелиальные клетки являются кубическими, покрыты многочисленными микроворсинками, с кратеровидными вдавлениями на поверхности клеток, с нарушением непрерывной поверхности эндотелия. Тромбоциты и лейкоциты фиксируются на поверхности таких клеток. Кубический эндотелий ранее наблюдали Taylor K.E. et al. (1989) у обезьян с экспериментальным атеросклерозом, индуцированным диетой с высоким содержанием жиров, а также Ross R. (1993) у человека. Эти изменения формы эндотелиальных клеток Taylor K.E. et al. (1989) и Ross R. (1993) связывали с накоплением под ним пенных клеток. Walski M. et al. (2002) считают, что кубический эндотелий представляет собой определенный фенотип эндотелия.

У рептилий – змей (в частности, уж) описано рецидивирование весной ангиобластического типа кроветворения (Заварзин А.А., 1953). Возможные сдвиги типов гемопоэза в постэмбриональном периоде жизни у птиц в литературе не освещены, известно лишь, что в эмбриональном периоде развития ангиобластический тип кроветворения в процессе гисто- и органогенеза сменяется сразу миелоидным типом, минуя печеночный тип кроветворения (Кассирский И.А., Алексеев Г.И., 1970). У человека динамика гемопоэза в постнатальном периоде описана в отношении смещений зон миелоидного кроветворения в различные годы жизни. К наступлению половой зрелости прекращается гемопоэз в диафизах трубчатых костей, к 20-30 годам резко снижается интенсивность гемопоэза в эпифизах трубчатых костей, к 70-ти годам на 80% снижается интенсивность гемопоэза в ребрах, на 40% - в грудине, на 20% и более – в позвоночнике. Стереотипное ослабление и прекращение кроветворения – это следствие трансформации красного костного мозга в желтый, причина которого не известна (Воробьев А.И., 1998). У человека трансформация желтого костного мозга в красный наблюдается при лейкозах (Кассирский И.А., Алексеев Г.И., 1970). В экспериментах на собаках трансформации желтого костного мозга в красный наблюдали Пархон К.И., Кахан М.С. (1928) под влиянием кровопусканий и гемолитической анемии (Кахан М.С., Мельник Б.Е. (1982)).

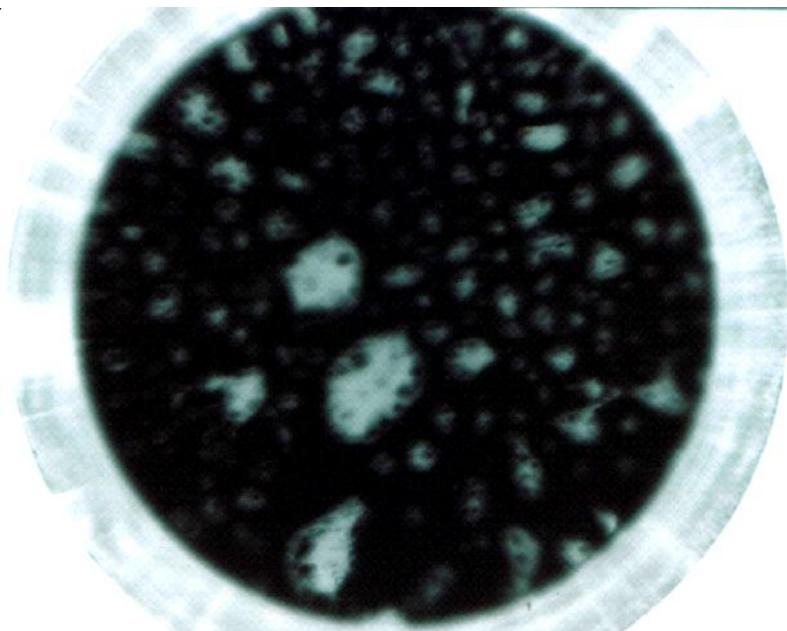
#### *Сосудистая мезенхима в постнатальном периоде*

Сосудистая мезенхима представлена Лангассовым слоем интимы аорты и тянется не прерываясь через слой адвентициальных капиллярных клеток до вен и всегда располагается по ходу капилляров и посткапиллярных вен, которые являются источником не только эндотелиальных, но и элементов соединительной ткани (Заварзин А.А., 1953); Щелкунов С.И., 1977). Активна ли сосудистая мезенхима в постнатальном периоде? Достаточно и сказать, что липидные атеросклеротические образования «прорастают» новыми капиллярами, объединенными с V.vasorum и естественная замена эндотелиальных кле-

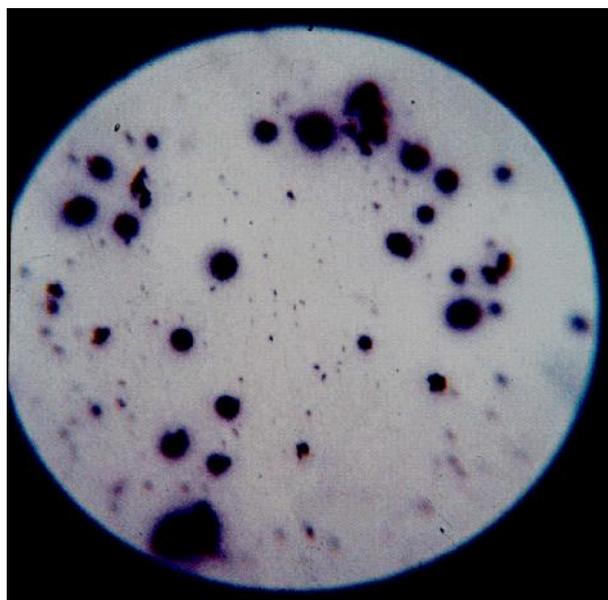
ток происходит на протяжении всей жизни.

Клеточные элементы липидных атеросклеротических образований в культуре ткани. Некоторое время тому назад (Килесса В.В., 1996, 1997) нами были

представлены результаты, наблюдений культивирования ткани липидных атеросклеротических образований. Отдельные фрагменты наблюдений представлены на рис. 1 и 2.



**Рис. 1.** Фрагмент колонии пенистых клеток в культуре ткани атеросклеротического образования.



**Рис. 2.** Фрагмент колонии клеток в культуре ткани атеросклеротического образования.

Наиболее характерные черты поведения колоний клеточных элементов.

1. Развивающиеся клеточные элементы представлены колониями (от 50 клеток и более в участках пролиферации).

2. Высокая спонтанная «суточная» скорость образования клеточных элементов и такая же высокая скорость полного исчезновения клеток в культуре.

Создавалось впечатление, что клетки возникали ни откуда и исчезали в никуда.

3. Абсолютная нетипичность клеточных элементов в культуре по отношению к клеточным элементам человека постнатального периода.

4. Отсутствие наблюдаемых митозов в колониях.

5. Стимулирующим эффектом образования клеточных элементов в культуре обладают антигены микроорганизмов, ультрафиолетовое облучение.

## ВЫВОДЫ

Рассматривать филогенетические аспекты атеросклероза, равно как и других заболеваний, достаточно сложно. Литературный фактический материал разрознен, выполнен в достаточно различные временные промежутки, в свою очередь, он опирался на определенные технические возможности и существовавшие идейные стереотипы. Принципиальные исследования в отношении ангиобластического типа кроветворения выполненные А.А.Максимовым в начале XX века, более ни кем на современном методологическом уровне не дополнялись. Достаточно и сказать, что при ангиобластическом типе кроветворения синтезируемыми клетками считаются микрофагоциты, а не макрофагоциты, которые в свою очередь являются наиболее филогенетически устоявшимися структурами, к тому же железосодержащими клетками.

Но во всяком случае можно выдвинуть рабочую гипотезу, что корни такого природно-видового явления, каковым является атеросклероз, лежат в филогенетическом аспекте, сущность которого состоит в том, что чрезмерные нагрузки приходящиеся на сосудистую мезенхиму аорты и ее ветвей ложатся столь тяжким бременем, что заставляют ее по мере истощения филогенетических более новых потенций, возвращаться в свое далекое филогистогенетическое прошлое, с инициацией рецидивов преформированного ангиобластического типа кроветворения. Развитие организма – движение по филогистогенетической лестнице вверх, старение – движение вниз. Движение происходит «рывками». Различные филогистогенетические ступени одного ряда находятся между собой в единстве и противоречии, равно как и с другими гистологическими рядами.

Естественно, что каждой ткани присуща её эволюция и инволюция. И это проецируется не только на зрелую ткань, но и на её камбиальную составляющую. По-видимому, в наследственных структурах индивидуума заложено не только «предопределения сегодняшнего дня», но и весь исторический ход гистологической эволюции видов и гистологической инволюции видов, в том числе ушедших в небытие. Рассматривать инволюцию ткани, равно как и ее эволюцию следует с филогенетических позиций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу патологии и этиологии атеросклероза // Русский врач. – 1915. - №8. – С.184-186, №9. – С.207-211.
2. Virchow R. Phlogose und Thrombose in Gefas system // Jn:Gessamelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt-am-Main. Meidunger. 1856.
3. Rokitansky K.Von. A manual of pathological anatomy // London. New Sydenham Society. 1852.
4. Anitschow N.N. A history of experimental on arterial atherosclerosis // 2-nd end. Springfield IC:CC Thomas, 1967. – P.21-44.
5. Заварзин А.А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Избранные труды. Том IV. Изд-во Академии наук СССР. Москва-Ленинград, 1953. – 716 с.
6. Давыдовский И.В. Атеросклероз (кардиосклероз) как проблемы возраста // Клин.мед., 1961. - №6. – С.142-146.
7. Давыдовский И.В. Геронтология. М.: Медицина, 1966. – 299 с.
8. Вихерт А.М., Дробкова И.П. Ранние стадии атерогенеза. Морфогенез липидных пятен у детей // Тер.Архив. №11, Т.VII. – 1985. – С.21-25.
9. Вихерт А.М. Коронарный атеросклероз, инфаркт миокарда // В кн. Итоги науки и техники. Серия – Патологическая анатомия. Т.5. Ишемическая болезнь сердца и кардиопатия. – М, 1985. – С.4-49.
10. Вихерт А.М., Седов К.Р., Соколова Р.И. Кальциноз артерий. М.: Медицина, 1970. – 151 с.
11. Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов. Киев: Здоров'я, 1991. – 207 с.
12. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970. – 800 с.
13. Руководство по гематологии // Под ред. А.И.Воробьева, 2-е изд. М.: Медицина, 1985. – Т.1. – 448 с.
14. Щелкунов С.И. Основные принципы клеточной дифференцировки. М.: Медицина, 1977. – 254 с.
15. Кахан М.С., Мельник Б.Е. Фазы онтогенеза, гипоталамус и процесс старения. «Карта Молдова-ныск». Кишинев, 1982. – 180 с.
16. Walski M., Chlopicki S., Celary-Walska R., Fronczak-Baniewicz M. Ultrastructural alteration of endothelium covering advanced atherosclerotic plaque in human, carotid artery visualized by scanning electron microscope // Journal of physiology and pharmacology. 2002, 53, 4, 713-723.
17. Taylor K.E., Glagov S., Zarins C.K. Preservation and structural adaptation of endothelium over experimental foam cell lesions. Quantitative ultrastructural study // Arteriosclerosis. 1989; 9(1): 881-894.
18. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // Nature. 1993; 362(6423): 801-809.
19. Килесса В.В. Роль пенных клеток в генезе атеросклеротического геморраго-тромботического синдрома // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского медицинского университета им. С.И. Георгиевского. Симферополь, 1996. – Т.132, Ч.1. – С.248-251.
20. Килесса В.В. Концепция атеросклероза как неангиобластогенеза // Наукові записки. Щорічник. – К., 1997. – Вип.1, Ч.II. – С.235-236.