

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ПУТЬ И СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕРМИН «АТЕРОСКЛЕРОЗ»

ДЕРЕВЯНЧУК Олеся Дмитриевна

студент

Медицинский институт

Пензенский государственный университет

г. Пенза, Россия

Данная работа посвящена одному из наиболее распространенных заболеваний современного мира – атеросклерозу. Современное понимание этого термина формировалось несколько веков и включает в себя разностороннее видение данной патологии. В статье приведена историческая справка и рассмотрены современные теории данного процесса. Приведены результаты отечественных и зарубежных исследований.

Ключевые слова: атеросклероз, теория, атеросклеротическая бляшка, эндотелиальная дисфункция, инфильтрация.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в индустриальных странах насчитывается множество заболеваний, в том числе такие, которые приводят к инвалидности и смертности. Особенно распространены сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), являющиеся причиной примерно 17,9 миллиона смертей в год (информационный бюллетень ВОЗ) [11].

Основным предрасполагающим фактором этих состояний служит атеросклероз, который начинается незаметно в раннем возрасте и завершается неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, серьезно влияющими на качество жизни пациентов или приводящими к летальному исходу [17].

Понятие «атеросклероза». Клинические проявления атеросклероза в настоящее время являются основной причиной смерти в индустриальных странах, но атеросклеротическое заболевание было обнаружено у людей, которые жили тысячи лет назад, до распространения современных факторов риска. Атеросклероз был обнаружен у людей, живших тысячи лет назад, и это не просто заболевание, типичное для современных цивилизаций, о чем свидетельствуют результаты вскрытий и томографических исследований мумий. Описание самых ранних свидетельств атеросклероза было сделано в 2003 г. Уильямом А. Мерфи и др. на 5300-летней му-

мии по имени Этци, Ледяной человек. Исследователи идентифицировали с помощью КТ кальцинированные атероматозные поражения в аорте, а также в коронарных, сонных и подвздошных артериях. Однако атеросклероз у древних популяций был впервые выявлен в 1852 году австрийским палеопатологом Иоганном Непомуком Чермаком (1828–1873). Он обнаружил в хорошо сохранившейся мумии пожилой женщины «множественные, значительно большие и кальцинированные бляшки» в нисходящей грудной аорте. Исследователи провели компьютерную томографию всего тела 137 мумий, изучив период примерно в 4000 лет: артериальные кальцификации, выявленные с помощью компьютерной томографии, использовались в качестве маркера атеросклероза. Современные исследования [3] показывают, что более глубокое и разностороннее изучение кальцификации позволит лучше понимать как причины его возникновения и развития. И как следствие позволит более точно проводить мониторинг развития атеросклероза, предотвращать развитие атеросклероза на ранних стадиях а также, разработать более результативные протоколы лечения атеросклероза. Они обнаружили атероматозные бляшки более чем у трети обследованных мумий, подтвердив, что атеросклероз был заболеванием, распространенным среди че-

тырех древних популяций, с процентным соотношением, аналогичным тому, которое было обнаружено в современных обществах. Более того, была четкая связь между тяжестью атеросклеротического заболевания и старением, с доказательствами множественных атеросклеротических поражений в старших возрастных группах. Атеросклероз был распространен в аорте, за которой следовали периферические сосуды, сонные артерии, подвздошные артерии и коронарные артерии, без разницы по частоте между полами. Атеросклеротические поражения как у современных, так и у древних популяций наблюдались в аорто-подвздошных руслах почти на десять лет раньше, чем в коронарных и каротидных руслах [14].

В настоящее время под данным процессом подразумевают сложное, прогрессирующее, воспалительное заболевание, которое в основном возникает в субэндотелиальном пространстве (tunica intima) артерий среднего и крупного размера в областях нарушенного кровотока или бифуркаций [11]. Атеросклероз характеризуется утолщением артерий, вызванным образованием бляшек, состоящих из жирных кислот, холестерина, кальция, фибрина, клеточного детрита и отходов в субэндотелии. Это приводит к различной степени артериального стеноза, который может полностью перекрыть кровоток, вызывая гипоксию в жизненно важных органах. По мере роста бляшек они становятся нестабильными и могут разорваться, что приводит к свертыванию крови в месте разрыва и дальнейшей окклюзии нижележащих вен или артерий, состояние, обычно известное как тромбоз [4].

В своей основе современные взгляды на этиологию и патогенез включают несколько теорий: инфильтрационную, воспалительную, вирусную, аутоиммунную, гипергликемическую и теорию дисфункции эндотелия [2].

Среди них наиболее широко изучена теория липидной инфильтрации. Согласно теории липидной инфильтрации, перекисное окисление липидов и окисление ЛПНП запускают инициацию и дальнейшее прогрессирование атеросклероза [20]. Считается, что цепочка патологических событий иницируется локальной эндотелиальной дисфункцией,

которая может быть вызвана турбулентностью кровотока вблизи мест изгибов или бифуркаций артерий [18]. Эндотелий кровеносных сосудов реагирует на механическое напряжение активацией, которая впоследствии приводит к привлечению циркулирующих иммунных клеток. Циркулирующие моноциты прилипают к поврежденному участку артериальной стенки и проникают внутрь, дифференцируясь в макрофаги. При этом запускается местный воспалительный процесс, что обуславливает образование активных форм кислорода. Это в свою очередь приводит к перекисному окислению липопротеинов низкой плотности в зоне эндотелиальной дисфункции. Далее пришедшие макрофаги фагоцитируют окисленные липопротеины низкой плотности, превращаясь в пенистые клетки, которые составляют основу атеросклеротических бляшек [7].

Воспалительная теория опирается на сходство процессов типичного воспаления и развития атеросклероза. Воспаление управляет каждой стадией жизненного цикла атеросклеротических бляшек. Действительно, воспалительные медиаторы, вероятно, связывают многие традиционные и новые факторы риска с атерогенезом. Инициация атеромы включает эндотелиальную активацию с привлечением лейкоцитов в артериальную интиму, где они взаимодействуют с липопротеинами или их производными, которые накопились в этом слое. Длительное и обычно клинически бессимптомное прогрессирование атеросклероза включает периоды тлеющего воспаления, прерываемые эпизодами острой активации, которые могут возникать из-за воспалительных медиаторов, высвобождаемых из мест внесосудистого повреждения или инфекции, или из-за субклинических нарушений бляшки. Гладкомышечные клетки и инфильтрирующие лейкоциты могут пролиферировать, но также подвергаться различным формам клеточной смерти, которые обычно приводят к образованию богатого липидами «некротического» ядра внутри развивающегося поражения интимы. Внеклеточный матрикс, синтезируемый гладкомышечными клетками, может образовывать фиброзную шапку, которая покрывает ядро

поражения. Таким образом, при прогрессировании атеромы клетки не только размножаются, но и погибают. Воспалительные медиаторы участвуют в обоих процессах. Конечно клиническое осложнение атеросклеротических бляшек включает разрыв, который провоцирует тромбоз, либо путем разрыва фиброзной оболочки бляшки, либо поверхностной эрозии. Последующие сгустки могут вызывать острые ишемические синдромы, если они затрудняют перфузию. Включение тромбов может способствовать заживлению бляшки и прогрессирующему утолщению интимы, что может усугубить стеноз и еще больше ограничить нисходящий кровоток. Воспалительные медиаторы регулируют многие аспекты как разрыва бляшки, так и процесса заживления. Таким образом, воспалительные процессы способствуют всем фазам жизненного цикла атеросклеротических бляшек и представляют собой готовые цели для смягчения заболевания [12]. Таким образом, существует множество факторов, которые действуют как индукторы воспалительного процесса при атеросклерозе, включая старение сосудистого эндотелия, метаболические дисфункции, аутоиммунные и, в некоторых случаях, инфекционные факторы повреждения. Критические для жизни осложнения атеросклероза, такие как кардиогенный шок и тяжелые инсульты, связаны с развитием острого системного гипервоспаления. Кроме того, критическая атеросклеротическая ишемия нижних конечностей вызывает паракоагуляцию и развитие хронического системного воспаления. Напротив, сепсис, другие критические состояния и тяжелые системные хронические заболевания способствуют атерогенезу. Таким образом, исходя из данной теории, атеросклероз можно охарактеризовать как независимую форму воспаления [9].

Вирусная теория рассматривает роль вирусных заболеваний как фактор преждевременного биологического старения иммунных клеток, что может способствовать развитию атеросклероза. Иммунная система – это многофункциональный и динамичный орган тела, который обеспечивает выживание и выносливость человека во враждебной среде обитания. Однако, подобно другим клеткам,

иммунные клетки подвергаются атаке старения. Стареющие иммунные клетки теряют свои полезные функции, но продолжают вырабатывать воспалительные медиаторы, которые вовлекают другие иммунные и неиммунные клетки в цикл старения. Процесс преждевременного биологического старения характеризуется хронической системной иммунной активацией, повышенными маркерами воспаления и коагуляции, снижением длины теломеров лейкоцитов, мутациями митохондриальной ДНК, старением клеток, нарушением аутофагии, эпигенетическими изменениями и более высокими уровнями метилирования ДНК, которые коррелируют с возникновением сопутствующих возрастных заболеваний, в том числе и с возникновением атеросклероза. Хронические вирусные инфекции, вероятно, являются одними из наиболее важных факторов преждевременного биологического старения. Существуют общие движущие силы как иммуностарения, так и атеросклероза; например, воспаление, активные формы кислорода (АФК), хронические вирусные инфекции, геномное повреждение, окисленный ЛПНП, гипертония, сигаретный дым, гипергликемия и митохондриальная недостаточность. Хронические вирусные инфекции вызывают инфламмэджинг, устойчивую сигнализацию цитокинов, генерацию АФК и повреждение ДНК, которые связаны с атерогенезом. Накапливающиеся доказательства показывают, что несколько ДНК- и РНК-вирусов являются стимуляторами иммуностарения и атеросклероза во взаимосвязанной сети. К таким вирусам можно отнести ВИЧ, цитомегаловирус, возбудитель Covid-19 [8].

Согласно современным исследованиям аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка и ревматоидный артрит, связаны с резко возросшим риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и его клинических проявлений. Повышенный риск согласуется с представлением о том, что атерогенез модулируется как защитными, так и способствующими заболеванию иммунными механизмами. Несколько механизмов были вовлечены в опосредование сердечно-сосудистого риска, связанного с

аутоиммунитетом, либо напрямую, либо путем модуляции эффекта других факторов риска в сложном взаимодействии. Аберрантная функция лейкоцитов и провоспалительные цитокины играют центральную роль в обеих нозологиях, приводя к сосудистой дисфункции, нарушению разрешения воспаления и продвижению хронического воспаления. Аналогичным образом, потеря толерантности к собственным антигенам и генерация аутоантител являются ключевыми признаками аутоиммунитета, но также вовлечены в неадаптивную воспалительную реакцию во время атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания [15]. Аутоиммунная теория атеросклероза в настоящее время широко используется на практике. В её основе лежит то, что окисленные ЛПНП становятся чужеродными для иммунной системы, соответственно, они воспринимаются как аутоантигены, на которые будут вырабатываться аутоантитела. В результате происходят аутоиммунные реакции, что ведёт к хроническому воспалению в сосуде. Это в свою очередь усиливает эндотелиальную дисфункцию, что ускоряет процесс развития атеросклероза. Стоит отметить, что при сформированных бляшках аутоиммунные реакции ведут к их дестабилизации, а значит к повышенному риску разрыва и возникновения сосудистых катастроф. Иммуномодулирующая терапия является потенциально эффективным вмешательством для прямого снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, а биомаркеры активности аутоиммунных заболеваний могут быть соответствующими инструментами для стратификации пациентов с аутоиммунитетом в соответствии с их сердечно-сосудистым риском [15].

Гипергликемическая теория рассматривает инсулинорезистентность (ИР) как пусковой фактор в развитии атеросклероза. ИР – это состояние, охватывающее гипергликемию и компенсаторную гиперинсулинемию. Оно возникает, когда инсулин не способен оказывать максимальное воздействие на целевые ткани, включая скелетные мышцы, печень и жировую ткань. Это изменение сигнальных путей инсулина приводит к развитию кардиометаболических расстройств,

включая ожирение, дислипидемию, слабовыраженное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и гипертонию, все из которых являются предрасполагающими факторами для атеросклероза и ССЗ [10].

Также в последние годы многие исследователи стали развивать перекисную теорию развития атеросклероза, которая рассматривает роль активных форм кислорода (АФК) и окислительного стресса на развитие атеросклероза. АФК – это кислородсодержащие виды с высокими реактивными свойствами, которые генерируются при восстановлении кислорода [5]. Физиологические уровни АФК необходимы для поддержания сигнальных путей, которые контролируют клеточные процессы, такие как воспаление, дифференцировка, пролиферация и апоптоз. Однако нерегулируемое производство АФК может привести к чрезмерной стимуляции этих путей, что может способствовать фенотипам заболеваний, в том числе атеросклерозу [19]. Важно отметить, что повышенная продукция АФК является существенным фактором риска для дальнейшего образования АФК, явления, известного как высвобождение АФК, вызванное АФК, которое способствует дальнейшему прогрессированию заболевания. АФК могут генерироваться несколькими ферментными системами, обнаруженными по всей сосудистой системе. В целом, эти ферменты катализируют восстановление кислорода путем переноса электронов от соответствующих субстратов к молекулам кислорода. Базальные уровни АФК необходимы для клеточного гомеостаза и сигнализации. Однако, когда АФК в избытке, что может быть связано с повышенной генерацией АФК и/или снижением антиоксидантной способности, возникает окислительный стресс. Окислительный стресс при атеросклерозе объясняется изменениями в экспрессии и активности ферментов, продуцирующих АФК, а также отказом или подавлением эндогенных антиоксидантных систем [5]. Одним из основных последствий окислительного стресса на сосудистом уровне является эндотелиальная дисфункция. АФК оказывают свое действие в основном за счет индуцирования синтеза провоспалительных цитоки-

нов. Под действием АФК и цитокинов эндотелиальные клетки способствуют синтезу воспалительных факторов и повышают экспрессию молекул адгезии, тем самым позволяя моноцитам трансмигрировать в артериальную интиму [6]. Кроме того, АФК способны опосредовать окислительную модификацию ЛПНП, делая их атерогенными, что приводит к нарушению эндотелиальную продукции NO и вызывает экспрессию молекул адгезии лейкоцитов [5].

ДНК также восприимчива к окислительному повреждению АФК, в результате возникают такие повреждения, как одноцепочечные и двухцепочечные разрывы, аддукты и делеции. Предполагается, что повреждение ДНК может влиять на атерогенез, так как оно присутствует как в геномной, так и в митохондриальной ДНК при атеросклерозе [13]. Также окислительный стресс снижает уровень оксида азота, который регулирует сосудистый тонус и нормализует липидный обмен, предотвращая развитие атеросклероза [16].

Согласно теории эндотелиальной дисфункции нарушение эндотелиального слоя артерий является начальным этапом атеросклероза. Среди функций эндотелия в норме выделяют: динамическое поддержание сосудистого тонуса, ангиогенез, гемостаз и обеспечение антиоксидантного, противовоспалительного и антитромботического эффектов. При его дисфункции нарушается эндотелий-

зависимая вазодилатация за счет снижения синтеза оксида азота, снижается антикоагулянтная способность эндотелия, повышая риск тромбозов, повышаются окислительный стресс, хроническое воспаление, адгезия и гиперпроницаемость лейкоцитов, а также ускоряется старение эндотелиальных клеток. Всё это в совокупности служит основой и решающим фактором в развитии атеросклероза [18].

Атеросклероз – это полиэтиологическое заболевание, именно поэтому существует различный подход к обоснованию его патогенеза. Но ведущими теориями, объясняющими данный процесс, считаются две из вышеописанных: эндотелиальная (в основе – повреждение клеток сосудистого эндотелия) и инфильтрационную (в основе – инфильтрация сосудистой стенки липидами) [3]. В основе данных двух теорий отмечается первостепенная и главенствующая роль дислипидемии с накоплением транспортных форм в стенках сосудов, которая может быть приобретенной и генетически обусловленной [2].

Таким образом, атеросклероз – это заболевание сосудов, широко распространенное не только в наши дни, но и у древних цивилизаций. Данная патология рассматривается уже несколько столетий и, соответственно, было выдвинуто много теорий, объясняющих её развитие. В настоящее время рассматриваются одновременно несколько теорий, которые и были рассмотрены в данной статье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Кальцификация коронарных артерий и ее роль в развитии атеросклероза // Терапевтический архив. – 2021. – № 93(1). – С. 84-86.
2. Орищенко А.К., Гавриченко Е.П., Райкова К.А. Современные теории этиологии и патогенеза атеросклероза // БМИК. – 2021. – № 3. – С. 57.
3. Патологическая физиология. Учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой. – 5-изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020, Т. 2. – 592 с.
4. Ajoalabady A., Pratico D., Lin L., Mantzoros C.S., Bahijri S., Tuomilehto J., Ren J. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms // Cell Death Dis. 2024. № 15(11). P. 817.
5. Batty M., Bennett M.R., Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. Cells. 2022 Nov 30; 11(23):3843. doi: 10.3390/cells11233843. PMID: 36497101; PMCID: PMC9735601.
6. El Hadri K., Smith R., Duplus E., El Amri C. Inflammation, Oxidative Stress, Senescence in Atherosclerosis: Thioredoxine-1 as an Emerging Therapeutic Target. Int J Mol Sci. 2021 Dec 22;23(1):77. doi: 10.3390/ijms23010077. PMID: 35008500; PMCID: PMC8744732.
7. Gaggini M., Gorini F., Vassalle C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. Int J Mol Sci. 2022 Dec 21;24(1):75.

8. *Ghamar Talepoor A., Doroudchi M.* Immunosenescence in atherosclerosis: A role for chronic viral infections. *Front Immunol.* 2022 Aug 17;13:945016.
9. *Gusev E., Sarapultsev A.* Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 26;24(9):7910.
10. *Kosmas CE., Bousvarou M.D., Kostara C.E., Papakonstantinou E.J., Salamou E., Guzman E.* Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 2023 Mar; 51(3):3000605231164548.
11. *Khatana C., Saini N.K., Chakrabarti S., Saini V., Sharma A., Saini R.V., Saini A.K.* Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020.
12. *Libby P.* Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Res.* 2021
13. *Mercer J.R., Cheng K.K., Figg N., Gorenne I., Mahmoudi M., Griffin J., Vidal-Puig A., Logan A., Murphy M.P., Bennett M.* DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome. *Circ Res.* 2010 Oct 15; 107(8):1021-31.
14. *Minelli S., Minelli P., Montinari M.R.* Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions // *J Multidiscip Healthc.* 2020. Jul 17; 13. P. 621-633.
15. *Porsch F., Binder C.J.* Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2024 Nov; 21(11):780-807.
16. *Shao R., Chen R., Zheng Q., Yao M., Li K., Cao Y., Jiang L.* Oxidative stress disrupts vascular microenvironmental homeostasis affecting the development of atherosclerosis. *Cell Biol Int.* 2024 Dec;48(12):
17. *Xu D., Xie L., Cheng C., Xue F., Sun C.* Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024.
18. *Xu S., Ilyas I., Little P.J., Li H., Kamato D., Zheng X., Luo S., Li Z., Liu P., Han J., Harding I.C., Ebong E.E., Cameron S.J., Stewart A.G., Weng J.* Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021 Jul;73(3):924-967.
19. *Yang S., Lian G.* ROS and diseases: role in metabolism and energy supply. *Mol Cell Biochem.* 2020 Apr;467(1-2):1-12. doi: 10.1007/s11010-019-03667-9. Epub 2019 Dec 7. Erratum in: *Mol Cell Biochem.* 2020 Apr; 467(1-2):13. doi: 10.1007/s11010-020-03697-8. PMID: 31813106; PMCID: PMC7089381.
20. *Zhang Q., Wen X.H., Tang S.L., Zhao Z.W., Tang C.K.* Role and therapeutic potential of gelsolin in atherosclerosis // *J Mol Cell Cardiol.* 2023. № 8. P. 59-67.

ATHEROSCLEROSIS: A HISTORICAL JOURNEY AND A MODERN PERSPECTIVE ON THE TERM «ATHEROSCLEROSIS»

DEREVYANCHUK Olesya Dmitrievna

Student

Medical Institute

Penza State University

Penza, Russia

This work is devoted to one of the most common diseases in the modern world – atherosclerosis. The modern understanding of this term has been formed over several centuries and includes a multifaceted view of this pathology. The article provides historical background information and discusses modern theories of this process. The results of domestic and foreign studies are presented.

Keywords: atherosclerosis, theory, atherosclerotic plaque, endothelial dysfunction, infiltration.
