

ОБЗОРЫ

УДК 616.153.915-0912.9

©Коллектив авторов

К 100-ЛЕТИЮ СОЗДАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

А.Н. Климов, Н.С. Парфенова, Ю.П. Голиков*

Институт экспериментальной медицины РАМН, 197376 Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, 12; тел.: (812)294-41-09; эл. почта: nina.parf@mail.ru

В 2012 году будет отмечаться 100-летие создания Николаем Николаевичем Аничковым и Семёном Сергеевичем Халатовым экспериментальной холестериновой модели атеросклероза.

Её появление стало важной вехой в развитии учения о патогенезе этого заболевания и предопределило не только направление дальнейших работ Н.Н. Аничкова и созданной им научной школы, но и многих других отечественных и зарубежных исследовательских коллективов.

В статье рассмотрены история создания Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым экспериментальной холестериновой модели атеросклероза у кроликов, современные представления о природе гиперхолестеринемии (генетическая модель Ватанабе), демонстрирующие значение клеточных рецепторов в поддержании гомеостаза холестерина в организме.

Холестериновая модель атеросклероза выдержала испытание временем и многочисленные исследования в разных странах, касающиеся тех или иных сторон патогенеза атеросклероза, выполнены и выполняются сегодня именно на этой модели.

Ключевые слова: холестеринсовая модель, атеросклероз.

В 2012 году будет отмечаться 100-летие создания Николаем Николаевичем Аничковым и Семёном Сергеевичем Халатовым экспериментальной холестериновой модели атеросклероза. Её появление явилось важнейшим событием в развитии учения об этом заболевании и предопределило не только направление дальнейших работ Н.Н. Аничкова и созданной им научной школы, но и многих других отечественных и зарубежных исследовательских коллективов.



Николай Николаевич Аничков

* - адресат для переписки

ИЗ БИОГРАФИИ Н.Н. АНИЧКОВА.

Николай Николаевич Аничков родился 3 ноября 1885 года в Петербурге, в дворянской семье. В 1903 году окончил классическую гимназию с золотой медалью и в том же году поступил на первый курс Военно-медицинской академии.

После окончания академии в 1909 г. Н.Н. Аничков был оставлен при кафедре патологической анатомии на 3 года для научной работы, и в 1912 г. он защитил диссертацию на степень доктора медицины на тему “О воспалительных изменениях миокарда. К учению об экспериментальном миокардите”. Эта работа была награждена Обществом Русских врачей премией им. М.М. Руднева.

В конце 1912 года Н.Н. Аничков был командирован Конференцией академии на два года за границу для дальнейшего усовершенствования и в 1913-1914 гг. посетил ряд научных институтов Германии, Швейцарии и Италии и ознакомился с постановкой в этих учреждениях научных исследований. Вернувшись в Россию в начале первой мировой войны, он был мобилизован в армию, назначен старшим врачом полевого военно-санитарного поезда и непрерывно работал в течение двух лет “по эвакуации раненых, главным образом в Галиции”. В 1916 г. он прочитал пробные лекции на конференции Военно-медицинской академии и получил звание приват-доцента, а в мае 1917 г. состоялось назначение Н.Н. Аничкова прозектором кафедры патологической анатомии академии.

Осенью 1919 г. Конференцией академии Н.Н. Аничкову было поручено чтение лекций по общей и экспериментальной патологии, а весной 1920 г. он был избран профессором.

Здесь необходимо более подробно остановиться на опытах, выполненных Н.Н. Аничковым совместно с С.С. Халатовым в 1912 г. Эти опыты, в которых впервые удалось воспроизвести экспериментальный атеросклероз у кроликов путем содержания животных на рационе, включающем чистый холестерин, не только принесли Н.Н. Аничкову мировую известность, но составили фундамент его учения об атеросклерозе.

Обратимся к истории создания экспериментальной холестериновой модели атеросклероза у кроликов.

ХОЛЕСТЕРИНОВАЯ МОДЕЛЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА.

В 1908 г. в разных странах, независимо друг от друга А.И. Игнатовский (Россия), С.Н. Салтыков (русский, работавший в то время в Швейцарии) и О. Клотц (США) сообщили, что им удалось воспроизвести в аорте кроликов изменения, сходные с таковыми при атеросклерозе человека. С.Н. Салтыков, исходя из “инфекционной” теории атеросклероза, вводил кроликам в кровь культуру стафилококка и обнаруженные изменения в аорте рассматривал как результат действия микробов. Эти опыты, однако, не получили подтверждения, а спустя несколько лет, уже после исследования Н.Н. Аничкова, их автор признал, что развитие атеросклероза в его опытах было обусловлено питанием подопытных животных большим количеством жирного молока. О. Клотц, базируясь на “механической” теории атеросклероза, вызывал изменения в сосудах, периодически подвешивая кроликов за задние лапы, но его опыты не получили подтверждения и дальнейшего развития. Иной оказалась судьба работ Александра Иосифовича Игнатовского, работавшего в терапевтической клинике Военно-медицинской академии и обнаружившего атеросклеротические изменения в аорте кроликов, при влиянии на их организм животной пищи, в частности, мяса, куриных яиц и молока. Существует несколько мнений в отношении подоплёки опытов Игнатовского. Так, профессор Лейденского университета (Голландия) К. Беттхер писал Н.Н. Аничкову в 1963 г., что по одной из версий А.И. Игнатовский кормил кроликов животной пищей будто бы по заданию военно-медицинской службы в связи со случаями отравления солдат недоброкачественными пищевыми продуктами, и спрашивал его мнения по этому вопросу. По поручению Н.Н. Аничкова были просмотрены опубликованные протоколы Конференции Военно-медицинской академии, но упоминания по этому

поводу обнаружить не удалось. В то же время, в подстрочном примечании к статье А.И. Игнатовского, опубликованной в 1908 г. в “Известиях Военно-медицинской Академии”, имеются указания на то, что его работа была начата в лаборатории проф. Роже в Париже. Н.Н. Аничков полагал, что постановка экспериментов А.И. Игнатовского была подсказана исследованиями Роже по пищеварению и кишечной интоксикации. В ответном письме Беттхеру Н.Н. Аничков допускал также вероятное влияние здесь идей И.И. Мечникова, хотя указаний на это не имелось. Дело в том, что возникновение изменений в кровеносных сосудах А.И. Игнатовский, в соответствии с взглядами И.И. Мечникова, объяснял отравлением организма продуктами распада пищевых белков.

Таким образом, А.И. Игнатовский в трактовке результатов своих опытов исходил из ошибочных предпосылок. Эксперименты А.И. Игнатовского, однако, привлекли внимание Леонида Васильевича Соболева, работавшего на кафедре патологической анатомии Военно-медицинской академии и известного своими исследованиями по анатомии поджелудочной железы и ее островкового аппарата. Л.В. Соболев по-иному оценил результаты опытов А.И. Игнатовского и направил дальнейшие исследования по правильному пути – пути анализа факторов диеты, вызывающих атеросклеротические изменения.

Вслед за А.И. Игнатовским сотрудник кафедры патологической анатомии академии Н.В. Стуккей поставил опыты, в которых ему удалось получить атеросклеротические поражения в аорте кроликов в результате длительного скармливания им яичных желтков. Н.И. Аничков, начиная с 1909 года, пристально следил за опытами Н.В. Стуккея. Уже тогда у Л.В. Соболева, Н.Н. Аничкова и Н.В. Стуккея возникло предположение, что причиной атеросклеротических изменений в аорте кроликов являются не пищевые белки, а что-то другое, содержащееся в животной пище.

По заданию Л.В. Соболева студент С.С. Халатов стал изучать характер поражения печени у кроликов в опытах, проводимых Н.В. Стуккеем. В связи с ухудшением состояния здоровья Л.В. Соболева Н.Н. Аничков, фактически замещавший его, принял на себя руководство работой С.С. Халатова. Аничков и Халатов изучили изменения печени, развившиеся у подопытных кроликов, и обнаружили в ней отложения своеобразных кристаллов, характер которых вначале не был им ясен.

25 октября 1912 г. на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге были сделаны первые сообщения: Н.Н. Аничковым – о патологических изменениях в органах кроликов, главным образом в аорте, при кормлении холестерином и С.С. Халатовым – о значении жидких кристаллов в организме. Одновременно они направили совместное сообщение в “Munchener Medizinische Wochenschrift”. Редакция этого журнала отказалась, однако, опубликовать статью, использовав формальный повод. В самом конце года рукопись была направлена в журнал “Zentralblatt fur allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie”, где появилась в свет в январском номере 1913 г. Следует упомянуть, что в том же году, но в сентябрьском номере журнала “Munchener Medizinische Wochenschrift” также появилась статья об экспериментальном холестериновом атеросклерозе. Её авторами были сотрудники Мюнхенского университета Л. Вакер и В. Хук. История распорядилась так, что эти имена остались неизвестными, а имена Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова навсегда вошли в анналы медицинской науки. Спустя десятилетия, в 1958 году, крупнейший американский специалист в области атеросклероза В. Док писал: “Эксперименты, проведённые Военно-медицинской академией и приведшие к нашим современным знаниям об атеросклерозе, замечательны во многих отношениях... Идея, что роковое заболевание может быть обусловлено избытком питательных веществ в пище, является поистине революционной. Поэтому ранние работы Аничкова сравнимы с открытием Гарвеем кровообращения и Лавуазье дыхательного обмена кислорода и углекислоты... Только признание врачами фактов, ставших ясными после решающих

К 100-ЛЕТИЮ СОЗДАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

исследований последних лет, поможет до конца понять всю важность работ Игнатовского и Аничкова и приведет к снижению инвалидности и смертности от атеросклероза подобно тому, как это случилось с туберкулезом после работ Вильмона и Коха”. Таким образом, мы видим, что научный подвиг Н.Н. Аничкова и его товарищей по работе сравнивается с открытиями Гарвея, Лавуазье и Коха.

Считается, что авторам крупных открытий сопутствует везение. В этом смысле Н.Н. Аничкову и С.С. Халатову тоже повезло. И прежде всего в том, что свои опыты они проводили на кроликах. Если бы в опыт тогда были взяты собаки, кошки или крысы, результаты опытов оказались бы отрицательными (сейчас мы знаем, что у этих животных чрезвычайно высок уровень липопротеинов высокой плотности в крови, обладающих антиатерогенным действием). Вместе с тем, хорошо известно, что случай “вознаграждает только подготовленные умы”. Несомненно, Н.Н. Аничков и С.С. Халатов, несмотря на свою молодость (им тогда было по 27 лет!), оказались “подготовленными” к этому, казалось бы, случайному открытию.



Семён Сергеевич Халатов

Здесь уместно привести факты из биографии С.С. Халатова (1884-1951). Сын военного врача армяно-грегорианского вероисповедания Семён Сергеевич Халатов родился в Москве в 1884 году. Среднее образование получил в Тифлисской классической гимназии, которую окончил в 1902 году и поступил в Императорский Санкт-Петербургский Университет на естественный факультет. В 1905-1906 гг. в течение года работал в Тифлисской городской Михайловской больнице на хирургическом и терапевтическом отделениях и сдал экзамен на звание медицинского фельдшера. По окончании университета поступил, и в 1912 году окончил Военно-медицинскую академию, где за студенческую работу, выполненную в 1910-1911 учебном году, “Об изменениях печени кролика под влиянием усиленного кормления животной пищей” был также удостоен премии академика Иллинского. В 1917 году С.С. Халатов защитил докторскую диссертацию на тему “К вопросу о холестериновом диатезе (экспериментальное анизотропное ожирение у белой крысы)”.

В 1913 году адъюнкт Халатов выполнил работу, посвященную влиянию холестерина на печёночные клетки, их структуру и митотические функции. Полученные морфологические изменения он назвал холестериновым циррозом печени и связал с этиологией возникновения желчных камней.

При обсуждении этой работы, доложенной на Петербургском обществе патологов 22 марта 1913 года, было отмечено, что “В Германии лишь теперь начинают догадываться о важном патологическом значении холестерина соединений для организма. Между тем в данной работе экспериментально получены патологические процессы, обусловленные местными отложениями холестерина соединений, тождественные процессам, возникающим при холестерин-эстеровом ожирении печени”.

ХОЛЕСТЕРИНОВАЯ МОДЕЛЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА АНИЧКОВА-ХАЛАТОВА И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА ВАТАНАБЕ.

В 1973 г. японский ветеринарный врач Е. Ватанабе (E. Watanabe), работавший в университете г. Кобе, при осмотре кроликов в виварии заметил на лапах одного из них наполненные жиром желтые узелки. Путем скрещивания он вывел линию кроликов (впоследствии названную в честь автора “линией Ватанабе”) с чрезвычайно высоким уровнем холестерина в крови (свыше 500 мг/ 100 мл при норме 40-60 мг/ 100 мл). Тяжелый атеросклероз, морфологически идентичный человеческому, развивался у таких животных в течение первых месяцев жизни, а ишемическая болезнь сердца наблюдалась уже у пятимесячных животных. Типичным явилось и появление на лапах ксантом (желтых узелков).

Словом, всё развивалось как при атеросклерозе у человека, только значительно быстрее.

Важно подчеркнуть и то, что развитие гиперхолестеринемии, ксантоматоза, атеросклероза и ИБС у кроликов линии Ватанабе происходит при содержании животных на обычном лабораторном рационе без добавления в пищу холестерина. Указанная генетическая модель гиперхолестеринемии, демонстрирующая значение клеточных рецепторов в поддержании гомеостаза холестерина в организме, имеет еще одну ценность. Она полностью отвергает возражения многих скептиков, считавших, что холестериновая модель атеросклероза у кроликов, предложенная Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым, представляется нефизиологичной, поскольку холестерин для этих животных не является пищевым фактором.

Теперь, после блестящих исследований Michael Stuart Brown и Joseph Leonard Goldstein, проведенных в 1973-1978 годах (в 1985 году они получили Нобелевскую премию за открытие рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), мы можем сказать, что гиперхолестеринемия, в том числе и резко выраженная, со всеми характерными для неё последствиями, будет развиваться у кроликов и других животных в следующих случаях:

1) когда в организм с пищей поступают такие количества холестерина, которые насыщают и блокируют специфический рецепторный механизм катаболизма ЛПНП (сюда относится экспериментальная модель гиперхолестеринемии и атеросклероза Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова);

2) когда вследствие дефицита специфических к ЛПНП клеточных рецепторов нарушается катаболизм этих липопротеинов. При этом гиперхолестеринемия будет развиваться исключительно за счёт синтезированного в организме холестерина, как это имеет место у кроликов Ватанабе. Поступление пищевого холестерина в данном случае только усилит тяжесть гиперхолестеринемии.

Таким образом, создание генетической модели атеросклероза у кроликов подтвердило правомочность экспериментальной модели атеросклероза Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова.

Н.Н. АНИЧКОВ В ИНСТИТУТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ.

20 октября 1920 года Николай Николаевич Аничков был избран заведующим отделом патологической анатомии Института экспериментальной медицины. С 30 апреля того же года он уже состоял профессором кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии.

Отдел патологической анатомии относился к числу тех отделов первого в России исследовательского института в области биологии и медицины, которые были созданы в момент его организации. Сотрудники приступили к работе

уже в 1891 году. Именно с отделом патологической анатомии, в котором, по словам Н.Н. Аничкова, “образовался значительный коллектив сотрудников, и развивалась интенсивная научная работа”, была на протяжении без малого сорока пяти лет (Николай Николаевич ушел из жизни 7 декабря 1964 года), неразрывно связана вся дальнейшая творческая деятельность выдающегося ученого.

Избрание Н.Н. Аничкова Учёным советом Института экспериментальной медицины на пост заведующего отделом патологической анатомии стало логическим завершением первого этапа жизни и деятельности молодого учёного, этапа, принесшего ему мировую известность и открывшего пути дальнейших поисков и свершений. В стенах отдела Н.Н. Аничков постепенно развернул обширные исследования в области экспериментальной патоморфологии, здесь сформировалась его научная школа, ориентированная на работы в области сосудистой патологии (проблема атеросклероза), патологии ретикулоэндотелиальной системы и ряда инфекций. После создания экспериментальной модели атеросклероза у кроликов под руководством Н.Н. Аничкова в отделе патологической анатомии Института экспериментальной медицины развернулись исследования по изучению строения, физиологии и патологии сосудистой стенки в связи с проблемой атеросклероза. Трудно переоценить значение исследований Н.Н. Аничкова и его сотрудников в изучении морфогенеза атеросклероза в целом. Под руководством Н.Н. Аничкова были изучены морфологические изменения коронарных артерий при атеросклерозе и инфаркте миокарда. Было установлено, в частности, что при экспериментальном атеросклерозе у кроликов в процесс вовлекаются коронарные артерии. Н.Н. Аничкову и его ученикам принадлежит честь открытия волнообразного течения атеросклеротического процесса. Н.Н. Аничков впервые показал возможность полной регрессии липидных пятен у кроликов с экспериментальным атеросклерозом, а его сотрудник Всеволод Дмитриевич Цинзерлинг в 1937 году - возможность частичной регрессии (делипидации) фиброзных бляшек у человека. Н.Н. Аничков придавал важное значение участию макрофагов в развитии атеросклеротических поражений. Он писал, что уже в ранней стадии развития атеросклероза “появляются круглые клетки - полибласты или макрофаги, накапливающие липоидные вещества”. Эти данные побудили Н.Н. Аничкова провести широкий круг исследований по изучению роли ретикулоэндотелиальной системы в становлении и развитии атеросклероза и других патологических состояний и опубликовать в 1930 г. монографию “Учение о ретикулоэндотелиальной системе”. Н.Н. Аничков показал, что отложение липидов в артериях обусловлено их инфильтрацией в сосудистую стенку. Далее Н.Н. Аничков отмечал, что отложение липидов во внутренней оболочке артерий влечет за собой вторичные реактивные явления, характеризующиеся скоплением макрофагов, поглощающих липидные вещества, превращением макрофагов в пенистые (ксантомные) клетки и развитием соединительной ткани. И, наконец, Н.Н. Аничкову мы обязаны современной интерпретацией самого понятия “атеросклероз” и тем, что в 1934 году эта форма артериосклероза, связанная с избирательным накоплением холестерина в сосудистой стенке, выделилась в самостоятельную нозологическую единицу.

В 1962 году по инициативе Н.Н. Аничкова в отделе биохимии ИЭМ с целью изучения биохимических механизмов развития атеросклероза была создана лаборатория биохимии липидного обмена, которую возглавил Анатолий Николаевич Климов. В этой лаборатории, преобразованной в 1976 году в отдел, были заложены основы нового направления биохимических исследований, развивающих установленное Н.Н. Аничковым положение о ведущей роли липидной инфильтрации стенок артерий в патогенезе атеросклероза.

За эти почти полвека сделано многое. Это и доказательство атерогенности липопротеинов низкой и очень низкой плотности, накапливающихся в крови животных при скармливании им холестерина. И показанная впервые в мире способность этих липопротеинов проникать в стенку сосудов целой частицей.

И создание аутоиммунной теории патогенеза атеросклероза, зарегистрированной в 1981 году в качестве открытия. И концепция о роли модифицированных и предмодифицированных липопротеинов, обладающих высокой атерогенностью, в развитии атеросклероза. И изучение механизмов антиатерогенного действия липопротеинов высокой плотности и их способности предохранять другие классы липопротеинов от перекисной модификации и многое другое.

Все это наполняет новым содержанием давние представления Н.Н. Аничкова о механизмах развития атеросклероза. Вклад Николая Николаевича Аничкова в изучение атеросклероза огромен. Идеи ученого, опередившего свое время, продолжают развиваться во многих лабораториях мира и находят всё новое и новое экспериментальное подтверждение.

Холестериновая модель атеросклероза выдержала испытание временем и многие тысячи исследований в разных странах, касающиеся тех или иных сторон патогенеза атеросклероза, выполнены и выполняются и сегодня именно на этой модели.

Это открытие признано в США одним из 10 важнейших достижений в медицине.

Крупный биохимик Daniel Steinberg (США) писал: “Если бы истинное значение этих находок было своевременно оценено, мы сэкономили бы более 30 лет в длительной борьбе за холестериную теорию атеросклероза, а сам Аничков мог бы быть удостоен Нобелевской премии”.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Anitchkow N.N., Chalатов S.S.* (1913) Zbl. allg. Path. u. path. Anat., **24**(1), 1-9.
2. *Аничков Н.Н., Цинзерлинг В.Д.* (1953) Современное состояние проблемы атеросклероза. В кн.: Атеросклероз. М. 7-18.
3. *Аничков Н.Н.* (1961) Вестн. АМН СССР, **1**, 38.
4. *Вальдман А.А., Базанов В.А.* (1974) Н.Н. Аничков. В серии. “Выдающиеся деятели отечественной медицины и здравоохранения”, Медицина, М.
5. *Саркисов Д.С., Пожариский К.М., Аничков Н.М.* (1989) Н.Н. Аничков. Медицина, М.

Поступила: 22. 11. 2011.

ONE CENTURY OF THE CHOLESTEROL MODEL OF ATHEROSCLEROSIS

A.N. Klimov, N.S. Parfenova, Y.P. Golikov

Institute of Experimental Medicine RAMS, ul Akademika Pavlova, 12, St.-Petersburg, 197376 Russia;
tel.: (812)294-41-09; e-mail: nina.parf@mail.ru

2012 sees the centennial of the development of the cholesterol model of atherosclerosis by N.N. Anitchkov and S.S. Khalatov.

Its appearance became an important stage in the development of atherosclerosis pathogenesis and determined the further directions by Anitchkov's investigations direction as well as others Russian and world researchers.

The Anitchkov biography and the history of experimental cholesterol atherosclerosis model creation described in details.

This article considers the history of the development of the cholesterol model, some modern concepts on the nature of hypercholesterolemia (Watanabe's genetic model), demonstrating importance of the cell receptors in the homeostasis maintenance.

Key words: cholesterol model, atherosclerosis.