

УДК 616.13-004.6:612-092.18

А. Е. Поляков, д-р мед. наук,

А. П. Федчук, канд. физ.-мат. наук, доц., Л. И. Ковальчук

## ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА — ПУТЬ К КОНСОЛИДАЦИИ ЛИПИДНОЙ И СОСУДИСТОЙ ТЕОРИЙ

*Одесский государственный медицинский университет,*

*Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина*

УДК 616.13-004.6:612-092.18

А. Є. Поляков, О. П. Федчук, Л. І. Ковальчук

## РІДИННОКРИСТАЛІЧНА КОНЦЕПЦІЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ — ШЛЯХ ДО КОНСОЛІДАЦІЇ ЛІПІДНОЇ ТА СУДИННОЇ ТЕОРІЙ

*Одеський державний медичний університет,*

*Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна*

Запропонована оригінальна концепція атерогенезу, заснована на уявленні про те, що рідиннокристалічні ліпіди артеріальної стінки в умовах життєдіяльності організму здатні проявляти спонтанні електричні властивості. Електрична поляризація ліпідних рідких кристалів активує проліферацію оточуючих клітинних елементів, спричинює фіброз і таким чином зумовлює морфогенез атеросклеротичної бляшки.

**Ключові слова:** атеросклероз, ліпідні рідинні кристали, електрична поляризація.

UDC 616.13-004.6:612-092.18

A. Ye. Polyakov, O. P. Fedchuk, L. I. Kovalchuk

## LIQUID-CRYSTALLINE CONCEPTION OF ATHEROSCLEROSIS — THE WAY TO CONSOLIDATION OF LIPID AND VASCULAR THEORIES

*The Odessa State Medical University,*

*The Odessa National University named after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine*

It was proposed the original conception of atherogenesis, based on the idea that the lipids of human arterial walls under the temperature of the internal habitat of organism are found in liquid-crystalline state and demonstrate ferroelectric properties. The electric polarization of liquid-crystalline lipids stimulate proliferation of surrounding cell elements, cause fibrosis, and condition of morphogenesis of atherosclerotic plaques.

**Key words:** atherosclerosis, lipid liquid-crystals, electric polarization.

В 1913 г. в Санкт-Петербурге Н. Н. Аничков и С. С. Халатов проделали опыты, в которых показали, что кормление кроликов холестерином (ХС) приводит к поражению аорты, сходному с атеросклеротическим поражением у человека.

За время, прошедшее с тех пор, инфильтрационная холестериновая теория атеросклероза трансформировалась в липопротеидную концепцию, в соответствии с которой в основе атерогенеза лежит увеличение содержания липопротеидов (ЛП) низких плотностей и (или) уменьшение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [1; 2]. Таким образом, современные представления об атеросклерозе формулируются как дисбаланс распределения ХС между кровью и тканями [1; 3].

Важнейшее значение в атерогенезе принадлежит активации перекисного окисления, так как модификация вследствие перекисидации ЛП приводит к усилению атерогенных свойств последних [4].

Другим направлением в исследовании патогенеза атеросклероза является изучение регуляции и структуры коллагеново-эластического каркаса, а также метаболических, функцио-

нальных и биологических свойств клеток артериальной стенки. В первую очередь это касается основных элементов атеросклеротической бляшки: гладкомышечных клеток средней оболочки и главной клеточной формы соединительной ткани — фибробластов, вырабатывающих и секретирующих другие компоненты последней — коллаген, проэластин, гликозаминогликаны и др. [5; 6]. В связи с этим возможное иммунологическое, токсическое, вирусное и другое повреждение стенки рассматривают как реакцию типа «репарация на повреждение», в которой участвуют тканевые факторы роста, продуцируемые макрофагами, фибробластами, эндотелием, гладкомышечными клетками и тромбоцитами [5; 7; 8].

В последние годы сосудистая теория дополнена представлением о том, что атерогенез в значительной мере обусловлен воспалительным процессом, элементы которого обнаруживаются в атеросклеротических поражениях [9]. С этим трудно согласиться, так как нельзя отождествлять воспаление и атеросклероз.

Холестериновая (липопротеидная) теория атеросклероза остается ведущей. Вместе с тем, не-

смотря на достигнутые успехи в области исследования атерогенеза, главный вопрос — причинно-следственная связь липидной инфильтрации интимы и гиперлипидемии, с одной стороны, с морфогенезом атеросклеротической бляшки — с другой, остается невыясненной. Основным механизмом утилизации обладающих атерогенными свойствами модифицированных ЛП является их опосредованный сквенджер-рецепторами захват моноцитами/макрофагами [10]. Вследствие этого последние трансформируются в наполненные эстерифицированным и неэстерифицированным ХС, а также кристаллами моногидрата ХС пенные клетки, образующие липидные пятна (ЛПт) интимы артерий человека [7]. Как известно, фиброзные бляшки (ФБ) формируются исключительно в местах локализации ЛПт [7], чему предшествует накопление внеклеточных липидов в результате некроза пенных клеток и высвобождения жировых компонентов во внеклеточное пространство [5; 7]. В настоящее время большинство исследователей отводят ключевую роль образованию пенных клеток в развитии атеросклероза, а их разрушение рассматривают как рубеж, являющийся отправной точкой в морфогенезе атеросклеротической бляшки [5; 7].

Ранее установлено, что значительная часть липидов атеросклеротических поражений при температуре внутренней среды организма 37–38,5 °С образует жидкокристаллическую фазу — мезофазу. Как известно [11; 12], сложные липидные композиции, обладающие жидкокристаллическими свойствами, при определенных условиях способны проявлять сегнето-, антисегнето- и пьезоэлектрический эффекты, а также поляризоваться при приложении внешнего электрического поля.

Выполнено комплексное исследование, направленное на выяснение роли жидкокристаллических форм липидов в атерогенезе.

При изучении оптических свойств липидных компонентов интимы артерий человека, пораженных атеросклерозом, установлено, что на стадии ЛПт при температуре внутренней среды организма 37,0–38,5 °С липиды, наполняющие пенные клетки, находятся в аморфном состоянии. В то же время даже начальные явления фибротизации интимы сопровождаются фазовым переходом внутриклеточных липидов — аморфное состояние → жидкокристаллическое состояние, и разрушением этих клеток. Известно, что некроз пенных клеток и излияние липидов во внеклеточное пространство сопровождается трансформацией ЛПт в ФБ [13]. Таким образом, образование липидами внутри пенных клеток жидкокристаллической фазы ассоциировано не только с их разрушением, но и с формированием ФБ.

Исследование вольт-фарадных характеристик в участках интимальной оболочки артерий,

пораженных атеросклерозом, продемонстрировало существование антисегнетоэлектрической и сегнетоэлектрической фаз.

В связи с аномально высокой диэлектрической поляризуемостью сегнетоэлектрики обладают способностью к проявлению пьезоэлектрического эффекта [11].

Переход антисегнетоэлектрической фазы в сегнетоэлектрическую в исследуемых образцах интимы регистрировали при температуре 37–38,5 °С и величинах напряженности электромагнитного поля, сопоставимых с величинами напряженности электромагнитного поля, возникающего в артериальном русле в период прохождения пульсовой волны [12].

Таким образом, все условия, необходимые для проявления в организме как сегнетоэлектрических, так и пьезоэлектрических свойств жидкокристаллическими липидами артериальной стенки, соблюдаются.

С целью выяснения роли жидкокристаллических липидов в морфогенезе атеросклеротической бляшки посредством качественного морфологического метода (микроскопия) и измерения уровня синтеза ДНК (использовали сцинтилляционный счетчик радиоактивности и поточный цитофлуориметр) исследовали:

1) влияние детрита атероматозных бляшек и приготовленных мезоморфной и аморфной композиций эфиров ХС на характер роста и пролиферативную активность эмбриональных фибробластов человека и клеточной культуры *cancer ovarium*;

2) влияние сегнетоэлектрических композиций (производное терфенила и пиримидин) на пролиферативную активность клеток артериальной стенки экспериментальных животных (собак).

Показано, что непосредственный контакт вышеуказанных жидкокристаллических структур с клетками повышает их пролиферативную активность, а в опытах *in vivo* способствует интенсивному развитию соединительной ткани [14; 15].

В связи с изложенным выше представляют интерес исследования, показавшие, что при эмболии кристаллов ХС из изъязвленных атеросклеротических бляшек аорты в почечные артериолы в последних и окружающей их паренхиме почек возникает усиленная клеточная пролиферация и развивается выраженный фиброз [16]. Увеличение пролиферативной активности также наблюдали при взаимодействии кристаллического ХС с культурами человеческих фибробластов и гладкомышечными клетками средней оболочки артерий человека [17]. В этой связи представляются важными наблюдения, установившие в клинической практике и эксперименте различное патобиологическое действие аморфных и кристаллических форм силикатных частиц. Попытка моделирования силикотического процесса с использованием в качестве повреждающего фактора мель-

чайших аморфных частиц коллоидальной и безводной кремниевых кислот, а также кварцевого стекла не привела к образованию характеризующей силикотической процесс фиброзной ткани. Напротив, кристаллические разновидности силиция, например, хрусталь, обладали выраженным фиброгенным действием [18].

Изложенное позволяет выдвинуть жидкокристаллическую липидную концепцию атеросклероза, суть которой заключается в том, что включения липидных жидких кристаллов, формирующихся в интима артерий и обладающих спонтанными электрическими свойствами, способны инициировать морфогенез атеросклеротической бляшки.

Необходимо отметить, что предлагаемая концепция атерогенеза носит универсальный характер. С ее помощью можно объяснить подавляющее большинство накопленных при изучении атеросклероза и не получивших достаточно четкой интерпретации фактов (рисунок).

Так, на уровне гипотезы можно рассматривать механизм, инициирующий морфогенез атеросклеротической бляшки под влиянием артериальной гипертензии как результат усиления пьезоэлектрической поляризации жидкокристаллических липидных компонентов интимы,

повышения пролиферативной активности окружающих клеточных элементов и образования фиброзной ткани.

Преимущественную локализацию атеросклеротических элементов в начальных отделах артериального русла, а также в местах изгибов и бифуркаций можно связать с тем, что именно в этих участках кровеносной системы высокая скорость кровотока и турбулентное движение крови обуславливают возникновение более сильных электромагнитных полей и, следовательно, более значительную электрическую поляризацию жидкокристаллических структур в пределах действия этих полей.

Кальциноз артериальной стенки при атеросклерозе можно рассматривать как результат компенсации ионами кальция электрического заряда поляризованных липидных включений (ионный компенсаторный слой Гельмгольца).

Активация перекисного окисления сопровождается интенсификацией атеросклеротического процесса, а повышение концентрации свободных радикалов изменяет температуру фазового перехода: аморфное состояние ↔ жидкокристаллическое состояние. Кроме того, свободнорадикальное окисление способствует насыщению жирных кислот.



Рисунок. Жидкокристаллическое состояние липидов и атеросклероз

Липидное ядро атеросклеротической бляшки способно накапливать электрический заряд [19]. Можно предположить, что спазм коронарных артерий сердца возникает в связи с воздействием электрического стимула.

Таким образом, известный постулат Н. Н. Аничкова «... без холестерина нет атеросклероза», дополненный А. Н. Климовым «... без атерогенных дислипидемий нет атеросклероза» [20] в свете полученных данных можно сформулировать следующим образом: «Без жидкокристаллических липидов нет атеросклероза».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Робинс С. Дж. Коррекция липидных нарушений. Основные принципы и практическое осуществление терапевтических вмешательств: Пер. с англ. — М.: Медицина, 2001. — 192 с.
2. Томпсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии: Пер. с англ. — London: Current Science, 1991. — 255 с.
3. Чаяло П. П. Нарушения обмена липопротеидов. — К.: Здоров'я, 1990. — 184 с.
4. Воскресенский О. Н., Туманов В. А. Ангиопротекторы. — К.: Здоров'я, 1982. — 120 с.
5. Жданов В. С., Вихерт А. И., Стернби Н. Г. Эволюция и патология атеросклероза у человека. — М.: Триада Х, 2002. — 143 с.
6. Ross R. The pathogenesis: an update // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 261, N 96. — P. 9858-9864.
7. Нагорнев В. А. Кинетика клеток сосудистой стенки и атерогенез // Архив патологии. — 1998. — № 1. — С. 39-43.
8. Circulating platelet aggregates in patients with coronary heart disease and lower limb ischemia / M. Popadic, M. Naracic, Dz. Rezakovic, L. Pirnat // Vasa. — 1995. — Vol. 24, N 1. — P. 35-37.

9. Тутов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Рос. кардиол. журн. — 1999. — № 5. — С. 48-56.

10. Strivastava R. S. Cristal structure of form II of cholesterol palmitelaiate at 295 K. // J. Lipid Res. — 1997. — Vol. 30, N 6. — P. 893-898.

11. Дайнс М., Гласс А. Сегнетоэлектрики и родственные им материалы: Пер. с англ. — М.: Мир, 1981. — 736 с.

12. Кенциг В. Сегнетоэлектрики и антисегнетоэлектрики: Пер. с англ. — М.: Изд-во иностр. л-ры, 1960. — 234 с.

13. Development and regression of atherogenesis in pigs. Effects of n-3 fatty acids and granulocyte function / L. M. A. Sassen, J. M. J. Lamers, W. Sluiter et al. // Arterioscler. and thrombosis. — 1993. — Vol. 13, N 5. — P. 651-660.

14. Поляков А. Е. Жидкокристаллическое состояние липидов и атеросклероз (исследование на культуре клеток) // Физиол. журнал. — 1995. — № 3-4. — С. 90-96.

15. Поляков А. Е. Липиды, атеросклероз и тромбоз. Одесса: АОЗТ ИРЭНТТ, 1997. — 204 с.

16. Parent L. Cholesterol reseach project: full lipoprotein versus total cholesterol // Can. J. Med. Technol. — 1993. — Vol. 55, N 4. — P. 198.

17. Abnormalities in serum lipoprotein composition in patients with premature coronary heart disease compared to serum lipid matched controls / P. Pauciullo, P. Rubba, G. Marotta et al. // Atherosclerosis. — 1988. — Vol. 73, N 2, 3. — P. 241-246.

18. Разумов М. И., Скирко Б. К., Грубина А. Ю. Сравнительные данные о силикогенном влиянии различных препаратов кварца // Архив патологии. — 1962. — № 3. — С. 13-19.

19. Ковальчук Л. І. Характеристика сегнетоелектричних властивостей рідиннокристалічних ліпідів артеріальної стінки при атеросклерозі // Буков. мед. вісник. — 2004. — № 1. — С. 68-70.

20. Климов А. Н., Никольцева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Питер Пресс, 1995. — 304 с.

УДК 616.127-053.31:618.5-06:612.127-008.64

О. П. Волосовець, д-р мед. наук, проф.,

С. П. Кривоустов, д-р мед. наук, проф., Н. Ф. Ващенко

## УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ МІОКАРДА У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРИНАТАЛЬНУ ГІПОКСІЮ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 616.127-053.31:618.5-06:612.127-008.64

А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Н. Ф. Ващенко

## УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

В обзоре рассмотрен вопрос углубленного изучения механизмов и причин возникновения постгипоксических поражений сердечно-сосудистой системы новорожденных, раскрытия тесных взаимосвязей между системой гемодинамики и обменными процессами в миокарде.

**Ключевые слова:** новорожденные, постгипоксические поражения, миокард.

UDC 616.127-053.31:618.5-06:612.127-008.64

O. P. Volosovets, S. P. Kryvopustov, N. F. Vaschenko

## ULTRASTRUCTURAL AND METABOLIC DISORDERS OF MIOCARDIUM IN NEWBORNS, WHICH HAD PERINATAL HYPOXIA

The National Medical University named after O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

In the review there is considered the question of the profound study of mechanisms of injuries of neonates' cardio-vascular system, revealing of close interconnections between hemodynamic system and metabolic processes in myocardium.

**Key words:** neonates, posthypoxic injuries, myocardium.