

JULIAN WALAWSKI

## MECHANIZMY FIZJOLOGICZNE MIAŻDŻYCY

Z Zakładu Patologii Ogólnej i Doświadczalnej A. M. w Warszawie  
Kierownik: Prof. dr J. Walawski

Fizjologiczne mechanizmy miażdżycy, które badamy na podstawach naukowych od przeszło 100 lat nie zostały, mimo licznych badań doświadczalnych i klinicznych, dostatecznie wyjaśnione. Istniejące liczne teorie są hipotezami roboczymi, gdyż żadna z nich, mimo wkładu pewnych wartości do zagadnienia miażdżycy, nie może być przyjęta bez zastrzeżeń w całości. Jedno jest niezbycie uzgodnione, a mianowicie wyodrębnienie i odróżnienie pojęcia miażdżycy tętnic, zarówno anatomicznie jak i fizjologicznie, od innych schorzeń naczyń krwionośnych, które poprzednio łączono razem w ogólną nazwę stwardnienia tętnic. Jeszcze parę dziesiątek lat temu nie odróżniano miażdżycowego stwardnienia tętnic od stwardnienia, powstającego z innych przyczyn, pojęcie zaś stwardnienia tętnic datuje się już od XVIII wieku.

Właściwy rozwój naszych pojęć o mechanizmach powstawania miażdżycy datuje się od 1912 roku, w którym *Aniczkow* i *Chałatow* ogłosili dane o uzyskaniu miażdżycy na drodze doświadczalnej, przez podawanie królikom cholesterolu z olejem roślinnym. Badania ich potwierdzone przez *Wackera* i *Hecka* w Niemczech były punktem wyjścia do badań mechanizmów fizjologicznych miażdżycy, gdyż uzyskanie modelu doświadczalnego tej choroby było doniosłym zdarzeniem w dziedzinie tych nauk fizjologicznych, które wiążą się z kliniką człowieka. Model jednak doświadczalny miażdżycy jest bardzo złożony, gdyż wywołanie i przebieg tej choroby są uwarunkowane swoistością gatunkową, o której musimy pamiętać przy przenoszeniu wyników doświadczeń do kliniki ludzkiej.

Liczne badania fizjologiczne, morfologiczne i kliniczne wysunęły na czoło mechanizmów powstawania miażdżycy tętnic teorię metaboliczną, która zdobyła sobie poważne podstawy doświadczalne, pozwalające odrzucić wszystkie inne hipotezy wysuwane do początku XX wieku. Ta teoria, jako teoria zaburzeń w metabolizmie cholesterolowym i lipidów, jest więc dzisiaj zasadniczą i przyjętą przez prawie wszystkich badaczy całego świata. W tym referacie zastanowimy się wyłącznie nad tymi mecha-

nizmami fizjologicznymi, które prowadzą do zwichnięcia metabolizmu cholesterolowego, co z kolei wywołuje powstawanie zmian miażdżycowych w tętnicach. Pominie my natomiast zagłębianie się w zagadnienia morfologiczne i kliniczne tej choroby, którymi zajmują się specjaliści tych zagadnień, stosując własne metody badawcze.

I tak doświadczenia z wprowadzeniem barwników do krwi zwierząt doświadczalnych niezbiec wykazały, że cholesterol przenika do błony wewnętrznej tętnicy bezpośrednio z przepływającej w niej krwi. To zjawisko jest właściwe dla wszystkich ciał, biorących udział w prawidłowym odżywianiu ścian tętnic. *Christiansen* stwierdził, że przepuszczalność błony wewnętrznej tętnic jest większa dla tłuszczów krążących we krwi niż dla cholesterolu. Fakt różnej przepuszczalności dla różnych frakcji lipidów, cholesterolu i tłuszczów ma doniosłe znaczenie, gdyż wyjaśnia on mechanizm zatrzymywania i nagromadzania się cholesterolu w błonie wewnętrznej tętnic w przypadku podniesienia się jego poziomu we krwi. Jest to teoria filtracyjna w powstawaniu miażdżycy.

Podawanie cholesterolu zwierzętom, zwłaszcza z tłuszczem, wywołuje powstawanie zmian miażdżycowych w ich tętnicach i to nie tylko u zwierząt trawożernych, lecz i wszystkożernych co niezbiec udowadnia rolę cholesterolu w powstawaniu procesów miażdżycowych.

Znane są jednak doświadczenia *Huepera*, w których podawano zwierzętom wysokocząsteczkowe związki nie spótykane normalnie w ich życiu jak alkohol poliwinylowy i pektynę, hydroksycelulozę i metylocelulozę, a dalej doświadczenia *Pollaka*, który podawał koloidowe związki cholesterolu i wreszcie doświadczenia *Lindsay'a* z podawaniem dwuetylstilbestrolu. Wszystkie one wykazały, że można uzyskać u zwierząt i ptaków obrazy zbliżone do obrazów miażdżycowych w tętnicach. Te doświadczenia wykazują, że w rozwoju procesu miażdżycowego może odgrywać rolę zmiana dyspersji koloidów zawieszonych w osoczu krwi, które przenikając ze krwi do błony wewnętrznej tętnicy, wywołują jej uszkodzenie z następowym odkładaniem się w niej cholesterolu. Zmiany więc fizyko-chemiczne krwi odgrywałyby pewną rolę w pierwotnym zaburzeniu odżywiania ścian tętnicy, co ułatwiałoby impregnowanie jej błony wewnętrznej cholesterollem. Można sądzić, że zmiany fizyko-chemiczne osocza krwi są zmianami wtórnymi, a dla rozwoju procesu miażdżycowego może większe znaczenie posiadają zmiany fizyko-chemiczne cholesterolu krążącego w osoczu krwi. Stwierdzono bowiem, że cholesterol jako nierozpuszczalny w wodzie może znajdować się w osoczu krwi tylko w roztworze koloidowym, wykazującym jednak dużą chwiejność w swojej trwałości w zależności od wielu czynników. Różna trwałość roztworów koloidowych cholesterolu zależy od rodzaju białka, z którym wiąże się cholesterol w lipoproteiny. Różne więc rodzaje lipoprotein nadają różne fizyczne i chemiczne

właściwości cholesterolowi. Ze zmian fizyko-chemicznych należy również podkreślić różny stosunek cholesterolu do lecytyny w osoczu krwi. Świadczą o tym spostrzeżenia, że miażdżycy tętnic, mimo hipercholesterolemii, nie rozwija się, jeżeli równocześnie powstaje zwiększenie się w osoczu zawartości fosfolipidów. Hipercholesterolemia nie rozwija się również po zadziałaniu ciał powierzchniowo czynnych (Tween 80, Triton-A 20). Według *Gofmana* bezwzględna hipercholesterolemia ma mniejsze znaczenie w powstawaniu procesu miażdżycowego niż zachwianie stosunku lipoproteinów w osoczu krwi i wielkość wskaźnika lecytynowo-cholesterolowego. Te jednak sprawy nie są jeszcze ściśle ustalone, gdyż są również badania (*Katz* i wsp., *Gottfried* i wsp.), które nie potwierdzają badań *Gofmana*. W każdym razie musimy powiedzieć, że stosunek cholesterolowo-lecytynowy i połączenie cholesterolu z białkami krwi nie są jedynymi czynnikami, które warunkują stopień trwałości roztworów koloidowych cholesterolu. Wydaje się, że zmiany we właściwościach fizycznych i chemicznych krwi są w miażdżycy tętnic sprawą wtórną, powstałą w związku z pierwotnym zaburzeniem przemiany cholesterolowej, ściśle związanej z przemianą tłuszczową.

Nie można również zapominać o zdolności ścian tętnic do syntezy cholesterolu, co może mieć znaczenie w zrozumieniu mechanizmów biorących udział w powstawaniu miażdżycy. Wykazano *in vitro* syntezę cholesterolu w tętnicy głównej kurcząt, indyków, królików, cieląt i świń. To jednak sprawa nie jest jeszcze dostatecznie wyjaśniona, są bowiem także doświadczenia przeciwne. W związku z tym synteza cholesterolu w ścianie tętnic, aczkolwiek może mieć znaczenie w powstawaniu procesów miażdżycowych, wymaga dalszych faktów doświadczalnych, szczególnie zaś powiązania wielkości syntezy z natężeniem procesu miażdżycowego u ludzi.

Należy w tym miejscu wspomnieć również o roli chylomikronów, gdyż *Moreton* wysunął nawet teorię, że odpowiedzialnymi za miażdżycę są chylomikrony. Niektóre doświadczenia rzeczywiście potwierdzają znaczenie chylomikronów w powstawaniu miażdżycy. Spożycie pokarmu tłuszczowego może wywołać bóle w niewydolności wieńcowej. Chylomikronemia pokarmowa utrzymuje się dłużej u chorych na miażdżycę, prócz tego zwiększa ona krzepliwość krwi i przedłuża czas fibrynolizy. Chylomikronemia więc może być jednym z czynników sprzyjających powstawaniu miażdżycy, szczególnie w związku ze zmianami w układzie niecia krwi.

Zaburzenia przemiany cholesterolowej i tłuszczowej jako pierwotnego źródła, z którym związany jest zasadniczy mechanizm powstawania miażdżycy tętnic, należy rozpatrzyć ze stanowiska zachwiania prawidłowości regulacji tych przemian. Niemożność ustroju utrzymania fizjologicznych mechanizmów, regulujących przemianę cholesterolową, prowadzi do takich

zaburzeń tej przemiany, które w wyniku stwarzają warunki do zwiększonego przechodzenia cholesterolu do krwi i odkładania się jego w błonie wewnętrznej tętnic. Do mechanizmów, utrzymujących prawidłową przemianę tłuszczowo-cholesterolową należą czynniki nerwowe, hormonalne, dietetyczne i enzymatyczne.

O wpływie układu nerwowego na przemianę cholesterolową można sądzić już na podstawie spostrzeżeń klinicznych. Stwierdzono bowiem, że różne sprawy chorobowe, toczące się w mózgu, zwłaszcza długotrwałe zdeklarowane nerwice, wywołują wyraźny wzrost zawartości cholesterolu we krwi. Doświadczalnie można uzyskać zmiany zawartości cholesterolu we krwi po usunięciu półkul mózgowych, po zniszczeniu wzgórka szarego i podczas dużego pobudzenia lub stłumienia czynności ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie zaś w narkozie. Prócz tego zmiany zawartości cholesterolu we krwi występują po przecięciu na różnych poziomach rdzenia kręgowego i podczas podrażnienia różnych nerwów obwodowych. Szczególnie wyraźne zmiany występują po wpływie na układ nerwowy wegetatywny, przy czym inne zmiany występują po podrażnieniu układu adrenergicznego, inne po podrażnieniu układu cholinergicznego. W naszym Zakładzie *L. Markiewicz* przeprowadził liczne badania nad wpływem układu wegetatywnego na zachowanie się zawartości cholesterolu, lipidów i tłuszczów we krwi pobranej z żyły udowej i w limfie pobranej z przewodu piersiowego w doświadczeniu przewlekłym. Jego badania wykazały, że istnieje różny wpływ neurohormonów na zawartość cholesterolu i lipidów we krwi i limfie. Noradrenalina najwyraźniej podnosi zawartość fosfolipidów i nieco mniej cholesterolu. Natomiast zawartość tłuszczu obojętnego jest wyraźnie zwiększona tylko we wczesnym okresie po iniekcji noradrenaliny, co wyraźniej występuje we krwi niż w limfie.

Adrenalina powoduje obniżenie zawartości fosfolipidów we krwi, nie zmieniając ich poziomu w limfie. Poziom cholesterolu i tłuszczu obojętnego natomiast wyraźnie wzrasta, zwłaszcza we krwi.

Podanie serotoniny podnosi we krwi poziom tłuszczu obojętnego, fosfolipidów i cholesterolu, zwłaszcza wolnego. W limfie natomiast, zawartość tłuszczu obojętnego wzrasta bardzo nieznacznie. Wzrost jednak zawartości cholesterolu i fosfolipidów w limfie jest krótkotrwały.

Histamina podawana podskórnie, początkowo podnosi krótkotrwanie zawartość cholesterolu, fosfolipidów i tłuszczu obojętnego we krwi. W okresie późniejszym natomiast wyraźnie je obniża. W limfie *Markiewicz* stwierdził spadek zawartości tych związków dopiero w kilka godzin po podaniu histaminy podskórnie. Stwierdził on również, że pod wpływem acetylocholino o wiele wyraźniej obniża się zawartość cholesterolu i lipidów. Spadek ten jest niewątpliwie duży, zarówno we krwi jak i limfie i utrzymuje się przez szereg godzin po podaniu tego neurohormonu.

Z badań *Markiewicza*, jak również z badań niektórych innych badaczy wynika, że wpływ układu wegetatywnego na przemianę cholesterolu, lipidów i tłuszczów obojętnych, może dochodzić do skutku przez mechanizmy neurohormonalnej, ściślej neurohormony. Bodźcem do nieprawidłowego wyzwalania się neurohormonów, wywołujących zakłócenia w przemianie tłuszczowo-cholesterolowej mogą być różne czynniki zarówno pochodzenia zewnętrznego jak i wewnętrznego.

Z regulacją nerwową przemiany cholesterolowej łączy się ściśle regulacja z układu hormonalnego. Dochodzi ona do skutku bądź samodzielnie, bądź we współdziałaniu z układem nerwowym wegetatywnym. Szczególny wpływ na przemianę cholesterolu i lipidów wywiera tarczycza. Stwierdzono, że usunięcie tarczycy wywołuje wzrost zawartości cholesterolu i tłuszczów we krwi, natomiast nadczynność tarczycy obniża tę zawartość. *Byers* stosując metodę izotopową w badaniu wpływu tarczycy na przemianę cholesterolową ustalił, że okres rozpadu cholesterolu w narządach i tkankach u szczurów normalnych wynosił 20 dni, u szczurów ze wzmoczoną czynnością tarczycy okres ten trwa 7 dni, natomiast u szczurów z obniżoną czynnością tarczycy okres rozpadu cholesterolu w narządach i tkankach przedłuża się do 50 dni. Wpływ tarczycy na przemianę cholesterolową dochodzi do skutku prawdopodobnie przez różne narządy przede wszystkim zaś wątrobę. *Rosenman* ze współpracownikami stwierdził na podstawie swoich badań, że zwiększona czynność tarczycy wzmacnia syntezę cholesterolu w wątrobie i w innych narządach, zwiększając równocześnie wydzielanie cholesterolu z żółcią. Wydalanie więc cholesterolu z żółcią byłoby ważnym czynnikiem uwalniania się z ustroju nadmiaru cholesterolu.

W regulacji przemiany cholesterolowej dużą rolę odgrywa trzustka. Spostrzeżenia kliniczne wykazują, że w cukrzycy występuje zwiększenie się zawartości cholesterolu we krwi, zwłaszcza jego estrów. Interesującym jest fakt, że u chorych na cukrzycę bardzo często występują objawy miażdżycy tętnic z hipercholesterolemią. Leczenie insuliną obniża u nich zawartość cholesterolu i tłuszczów obojętnych we krwi. U osób natomiast zdrowych insulina nie wywiera tego działania. W doświadczeniach na zwierzętach stwierdzono, że po usunięciu trzustki wzrasta poziom cholesterolu we krwi z równoczesnym znacznym wzrostem zawartości tłuszczu. Trzustka więc odgrywająca zasadniczą rolę w przemianie węglowodanowej reguluje również przemianę cholesterolową. Ta regulacja odbywa się najprawdopodobniej pośrednio poprzez wpływ insuliny na przemianę węglowodanową, która z kolei wpływa na przemianę tłuszczową.

W regulacji zawartości cholesterolu we krwi nie można pominąć innego hormonu trzustki, mianowicie lipokaiku, to jest ciała lipotropowego, wpływającego na przemianę tłuszczową w narządach, zwłaszcza w wątrobie.

Prócz tego trzustka poprzez swój enzym elastazę reguluje stan ściany tętniczej i jej wrażliwości na procesy miażdżycowe.

Z innych hormonów poważną rolę w regulacji przemiany cholesterolowej odgrywają hormony płciowe zarówno żeńskie jak i męskie. U ludzi estrogeny obniżają, androgeny natomiast podwyższają zawartość cholesterolu we krwi. *Mansurow* twierdzi, że hormony te normalizują zawartość cholesterolu we krwi w ten sposób, że gdy jego zawartość we krwi jest podwyższona obniżają ją, gdy zaś obniżona — podwyższają. *Eilert* i *Boyd* wykazali, że estrogeny wpływają na fizykochemiczny stan cholesterolu we krwi i normalizują jego stosunek do lecytyny i białek osocza krwi. Sprawia to, że koloidowy roztwór cholesterolu jest bardziej trwały i cholesterol w tym stanie nie wyzwala się z połączeń i nie przenika do błony wewnętrznej tętnic. W regulacji przemiany cholesterolowej przez hormony płciowe należy pamiętać o różnicach związanych ze swoistością gatunkową.

Hormony kory nadnerczy również biorą udział w regulacji przemiany cholesterolowej poprzez wpływ na przemianę tłuszczową. Te bowiem hormony uruchamiają tłuszcz z jego składnic i regulują proces fosforylacji kwasów tłuszczowych, co jest szczególnie ważne w procesie wchłaniania tłuszczu w przewodzie pokarmowym. *Verzar* i *Mac Dongall* stwierdzili, że usunięcie nadnerczy znosi wchłanianie tłuszczu pokarmowego, jednak sprawa ta nie jest swoista dla braku hormonów kory nadnerczy, gdyż *Barnes* i wsp. wykazali, że podawanie soli kuchennej znacznie usprawnia wchłanianie tłuszczów. Hormony więc kory nadnerczy wpływałyby na przemianę cholesterolu poprzez wpływ na przemianę mineralną i węglowodanową.

Przysadka mózgowa, jako nadrzędny regulator czynności gruczołów wewnętrznych wydzielania, wywiera wpływ na przemianę materii w tym również na przemianę cholesterolową, poprzez działanie hormonów tropowych i przez swój hormon somatotropowy. W naszym Zakładzie *Z. Kaleta* przeprowadził badania nad wpływem hormonu somatotropowego oraz adrenokortykotropowego na zawartość cholesterolu we krwi. Jego badania wykazały, że podawanie hormonu somatotropowego podskórnie prowadzi do wyraźnego wzrostu zawartości cholesterolu w surowicy krwi, zwłaszcza jego frakcji zestryfikowanej. Stosowanie natomiast hormonu adrenokortykotropowego nie wywierało większego wpływu na zawartość cholesterolu w surowicy krwi. Nieznaczny wzrost dotyczył przede wszystkim frakcji zestryfikowanej cholesterolu.

Doświadczenia te wskazują z jednej strony, że wpływ przysadki mózgowej na przemianę cholesterolu zachodzi poprzez wątrobę, gdzie przede wszystkim następuje estryfikacja cholesterolu, z drugiej zaś, że działanie bodźców stressowych uruchamiających oś przysadka nadnercza może odgrywać pewną rolę w powstawaniu miażdżycy. Wydaje się jednak, że

bodźce stressowe w ujęciu *Selye'go* działają nie bezpośrednio na oś przysadka-nadnercze, lecz pośrednio przez układ nerwowy, szczególnie wegetatywny.

Mimo rozległych już badań nad mechanizmem wpływu hormonów na przemianę cholesterolu, nie został on jednak dokładnie wyświetlony z powodu licznych sprzeczności w uzyskiwanych wynikach różnych badaczy. Wydaje się, że mechanizm ten jest bardziej złożony. Jest on bowiem powiązany nie tylko z czynnością układu nerwowego, lecz także z czynnością narządów, które są regulowane przez oba te układy. Narządy bowiem biorą udział w syntezie i przekształceniu cholesterolu w inne związki chemiczne.

Z narządów zasadniczą rolę w przemianie cholesterolowej odgrywa wątroba, co w ostatnim dziesięcioleciu potwierdzono metodami izotopowymi. W niej bowiem, a ściślej w jej układzie siateczkowo-śródbłonkowym odbywa się synteza cholesterolu, jego estryfikacja i procesy przekształcania. W różnych sprawach chorobowych przebiegających z niewydolnością wątroby lub po wycięciu większej jej części w doświadczeniu, zawartość cholesterolu we krwi znacznie spada. Wątroba przekształca cholesterol w kwasy żółciowe, które z żółcią przechodzą do jelit. W ten sposób zostaje wydalone z kałem około 0,2—0,4 g cholesterolu w postaci kwasów żółciowych, co w sumie odpowiada ilości cholesterolu przyjętej z pokarmami i syntetyzowanej w ustroju. Ilość steroli obojętnych wydalanych z kałem wynosi 0,5 g. Prócz tego wątroba wpływa na stan fizyko-chemiczny cholesterolu i lipidów w osoczu krwi, zmieniając w nim strukturę lipoproteinową. Wątroba więc odgrywa olbrzymią rolę w przemianie cholesterolu, fosfolipidów i tłuszczów. Należy pamiętać, że część cholesterolu zostaje w ustroju przekształcona na hormony sterydowe. Nie ma to większego znaczenia w bilansie cholesterolowym ustroju, gdyż ilość jego zużyta do syntezy tych hormonów jest znikoma.

Narządy takie jak śledziona, nerki, płuca i tkanka mięśniowa odgrywają w przemianie cholesterolowej mniejszą rolę, chociaż wyraźną. Śledziona zatrzymuje cholesterol krążący we krwi i syntetyzuje go. Prócz tego wytwarza ona ciała, wpływające na przemianę cholesterolu i lipidów w wątrobie i w mózgu. Płuca zatrzymują cholesterol, gdy jego zawartość we krwi jest podwyższona. Przechodzi on również do płwociny. Nerki syntetyzują i wydalaają cholesterol, mięśnie biorą udział w syntezie i rozpadzie cholesterolu i kwasów tłuszczowych, które niejedni autorzy uważają za jedno ze źródeł energii mięśniowej.

Jelita odgrywają bardzo ważną rolę w przemianie cholesterolowej. W nich bowiem zachodzą takie procesy jak wchłanianie cholesterolu, jego synteza i wydalanie. O ile wchłanianie cholesterolu w jelitach i jego synteza nie budzą wątpliwości co do mechanizmów tych zjawisk, o tyle wy-

dalanie cholesterolu okazało się procesem bardziej złożonym niż to przypuszczano dawniej. Różne badania doświadczalne i kliniczne wykazały, że cholesterol przechodzi do kału, po wydaleniu go do jelit z żółcią. W tym ujęciu cholesterol po wchłonięciu go z jelit przechodzi do krwi, a z niej do wątroby, z której z kolei przechodzi do żółci i z nią z powrotem do jelit, skąd po odpowiednich przemianach zostaje wydalony z kałem. Ten mechanizm oczyszczania się krwi z cholesterolu nie okazuje się jednak być jedynym, gdyż istnieje również bezpośrednie wydzielanie cholesterolu ze krwi do światła jelit.

W naszym Zakładzie Z. Kaleta wykazał ostatnio, że istnieje bezpośredni związek pomiędzy sekrecją cholesterolu ze krwi do światła jelita, a jego zawartością we krwi. Stwierdził on, że działanie pokarmowych środków obniżających zawartość cholesterolu w surowicy krwi związane jest ze wzrostem steroli wydalanych do światła jelit. Wykonywał on operacyjnie u psów przetoki w postaci izolowanej pętli jelita cienkiego wg metody Thiry-Vella. Psy utrzymywane były przez okres 3 tygodni na diecie z tłuszczem doświadczalnym w postaci masła, jako zawierającym nasycone kwasy tłuszczowe, przez następne zaś trzy tygodnie na diecie z olejem sojowym, zawierającym wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Zmiana tłuszczu w postaci masła na tłuszcz w postaci oleju sojowego powodowała spadek zawartości cholesterolu całkowitego oraz zestryfikowanego w surowicy krwi. Jednocześnie zwiększało się wydzielanie steroli do izolowanej pętli jelita. Wykonane doświadczenia z izolowaną pętlą jelita cienkiego wskazują, że spadek zawartości cholesterolu w surowicy krwi związany jest z rzeczywistym zwiększeniem się jego wydzielania ze krwi przez ścianę jelita bez względu na przyswajalność steroli pokarmowych. Te doświadczenia Kalety potwierdzają jego wcześniejsze badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, w których określał on zawartość steroli obojętnych i kwasów żółciowych u ludzi pozostających na diecie z tłuszczem doświadczalnym w postaci masła oraz oleju krokoszwego. Spadek zawartości cholesterolu w surowicy krwi przy zmianie diety z masłem na dietę z olejem krokoszwym połączony był ze wzrostem zawartości steroli obojętnych oraz kwasów żółciowych w kale.

Regulacja przemiany cholesterolu nie ogranicza się tylko do regulacji z układu nerwowego, hormonalnego i narządów. W przemianie bowiem cholesterolu wysuwa się jeszcze zagadnienie autoregulacji związanej z różną zawartością cholesterolu w osoczu krwi, podobnie do autoregulacji węglowodanowej. Według Lejtesa za autoregulacją przemiany cholesterolu przemawia to, że w diecie zawierającej bardzo mało cholesterolu, wzmaga się w ustroju proces jego syntezy, natomiast w diecie bogatej w cholesterol, przeważają procesy jego rozpadu. Wykazano również, że gdy do narządu dopływa krew z małą zawartością cholesterolu, to krew



odpływająca z narządu zawiera go więcej. Odwrotnie się dzieje, gdy krew dopływająca do narządu zawiera dużo cholesterolu, wtedy krew odpływająca z narządu zawiera znacznie mniej cholesterolu. Ta jednak autoregulacja może dochodzić do skutku nie tylko przez układ enzymatyczny, biorący udział w przemianie cholesterolowej, lecz także przez wpływy z układów nerwowego i hormonalnego, które zostały podrażnione metabolitami przemiany cholesterolowej, lipidowej i tłuszczowej. Metabolity cholesterolu, lipidów i tłuszczu mogą nie tylko bezpośrednio wpływać na układ nerwowy i hormonalny, lecz także na drodze odruchowej przez podrażnienie interoceptorów naczyniowych i narządowych. W świetle różnych faktów doświadczalnych autoregulację przemiany cholesterolowej należałoby raczej sprowadzić do regulacji nerwowo hormonalnej, dla której bodźcem są metabolity wspomnianych ciał.

Bardzo dużą rolę w mechanizmie powstawania procesów miażdżycowych w tętnicach odgrywa pokarm, przyjmowany w niewłaściwym składzie i nadmiernej ilości. W tym zagadnieniu mimo bardzo licznych badań klinicznych i doświadczalnych, wyłaniają się duże rozbieżności. W jednych doświadczeniach pokarm bogaty w cholesterol wywołuje i zaostrza procesy miażdżycowe w tętnicach, w innych tylko nadmiar tłuszczu zwierzęcego jest odpowiedzialny za powstawanie tych zmian, w trzecich natomiast tylko wspólne działanie nadmiaru tłuszczu i cholesterolu w pokarmie wywołuje procesy miażdżycowe w tętnicach. Te rozbieżności nie są istotne, gdyż i w zagadnieniu wpływu czynników pokarmowych na powstawanie procesów miażdżycowych należy brać pod uwagę swoistość gatunkową. W związku jednak ze zdolnością ustroju do syntezy cholesterolu coraz więcej nagromadza się faktów, świadczących, że zasadniczym czynnikiem dietetycznym w etiopatogenezie miażdżycy tętnic, zwłaszcza u ludzi, jest tłuszcz zwierzęcy, natomiast cholesterol egzogeny bez tłuszczu zwierzęcego nie odgrywa takiej roli, jaką mu dotychczas przypisywano. Nie należy przy tym pomijać roli węglowodanów i białek, które w utrzymywaniu równowagi w przemianie cholesterolowej również odgrywają pewną, dość poważną rolę.

Stosunkowo nieliczne badania poświęcono wpływowi składników mineralnych diety na zawartość cholesterolu w surowicy krwi. Wykazano, że sole wanadu oraz kobaltu hamują syntezę cholesterolu w wątrobie. Zwierzęta utrzymywane na diecie z małą zawartością magnezu, wykazują zwiększoną zawartość cholesterolu we krwi, stosowanie natomiast dużych dawek magnezu, zmniejsza odkładanie się lipidów w tętnicach w miażdżycy doświadczalnej. Również mała zawartość soli wapnia w diecie zwiększa zawartość cholesterolu w surowicy krwi, podawanie zaś chlorku żelaza zmniejsza objawy miażdżycy doświadczalnej. Według niektórych

badaczy podawanie nadmiaru chlorku sodu sprzyja powstawaniu miażdżycy.

Na przemianę cholesterolu i lipidów wpływają również witaminy jako biokatalizatory reakcji metabolicznych ustroju.

Wśród witamin największe działanie hipocholesterolemiczne wykazuje kwas nikotynowy jako prowitamina, podawany w dużych ilościach. Hamuje on również rozwój zmian anatomicznych w miażdżycy doświadczalnej u królików. Hipocholesterolemiczne działanie wykazuje również witamina C, pirydoksyna oraz kobaltamina, ze względu na swoje działanie lipotropowe. Pomimo istniejących rozbieżności poglądów, nie można również pominąć hipocholesterolemicznego i przeciwmiażdżycowego działania ciał lipotropowych takich, jak cholina, metionina, inozytol i inne.

Zastanowienie się nad faktami krótko podanymi w referacie kieruje naszą myśl na drogę uwypuklenia jeszcze jednego czynnika, który prawdopodobnie odgrywa najważniejszą rolę w powstawaniu zaburzeń w przemianie cholesterolowo-tłuszczowej, a tym samym w powstawaniu procesu miażdżycowego w tętnicach. Tym czynnikiem są zaburzenia enzymatyczne w ustroju. Dotyczyłyby one aktywności, zwłaszcza tych enzymów, które biorą udział w syntezie i rozpadzie cholesterolu. Zwiększona bowiem zawartość cholesterolu w osoczu krwi zależy nie tylko od wzmożonego jego doprowadzenia do ustroju i wchłaniania w jelitach, lecz także od procesów syntetyzujących go w narządach i przechodzenie z nich w zwiększonej ilości do ogólnego krwiobiegu. Zwiększona zawartość cholesterolu we krwi może pochodzić z powodu niedostatecznego też natężenia enzymatycznego jego przechodzenia w nowe związki chemiczne. Te bowiem związki chemiczne, w skład których wchodzi pochodne steroli, wymagają do ich powstawania czynności różnych enzymów.

W piśmiennictwie są dopiero nieliczne wzmianki o zaburzeniach w układach enzymatycznych ustroju w związku z miażdżycą. *Bale* i *Bang* stwierdzili u chorych na miażdżycę zmniejszenie się aktywności elastazy; *Tretiakowa* i *Aleksiejewa* stwierdziły zmiany aktywności oksydaz i dehydraz, *Bawinej* zaś enzymów proteolitycznych. Stwierdzono również, że w miażdżycy tętnic obniża się aktywność enzymu o charakterze lipazy, który jest czynnikiem rozjaśniającym hiperlipemiczną, a więc mętną surowicę. Ten enzym, nazwany lipoproteinową lipazą, znajduje się wewnątrz komórek i pod wpływem heparyny wydziela się do krwi. Czynnikiem rozjaśniającym hiperlipemiczne osocze krwi jest podobnym do heparyny i przekształca  $\beta$ -lipoproteiny w  $\alpha$ -lipoproteiny. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że w zagadnieniu mechanizmów fizjologicznych miażdżycy badania enzymatyczne leżą jeszcze odłogiem. Są zdania, że heparyna jest koenzymem lipazy lipoproteinowej.

Jak widzimy z przytoczonych w referacie danych, mechanizmy fizjologiczne powstawania i rozwoju procesu miażdżycowego nie są jednolite. Te mechanizmy są bardzo złożone i nie dające się na razie sprowadzić do jednego, który konsekwentnie i wyczerpująco tłumaczyłby powstawanie i rozwój miażdżycy. Jak wynika z danych uzyskanych z badań doświadczalnych i klinicznych, scalenie ich w jednolitą i szarmonizowaną całość jest bardzo trudne. Mechanizmem zasadniczym w powstawaniu zmian miażdżycowych w tętnicach, który został stosunkowo dobrze poznany, jest zaburzenie przemiany cholesterolowej w ustroju, lecz przyczyna powstawania tego zaburzenia nie jest dostatecznie poznana, mimo włożonego trudu badaczy całego świata. W powstawaniu zaburzeń w przemianie cholesterolowej biorą udział takie czynniki jak zakłócenie czynności układu nerwowego, hormonalnego, układu enzymatycznego i czynności narządów ustroju. Zakłócenia w czynności tych układów muszą jednak skojarzyć się z taką konstytucją ustroju, która tworzyłaby osobnicze wewnętrzne środowisko sprzyjające powstawaniu zmian miażdżycowych w tętnicach.

Wiele jest dodatkowych czynników, zarówno wewnątrzustrojowych jak i zewnątrzustrojowych, sprzyjających powstawaniu miażdżycy tętnic. O czynnikach tych nie wspominałem w referacie ze względu na ograniczony jego czas. Z tych czynników poznano dotychczas tylko małą część, reszta zaś czeka na wyjaśnienie. Poznanie wszystkich złożonych mechanizmów powstawania zaburzeń w przemianie cholesterolowej i wszystkich czynników sprzyjających i dających podłoże do zapoczątkowania procesu miażdżycowego, doprowadzi do wyświetlenia istoty i dynamiki miażdżycy tętnic. Do poznania istoty i dynamiki tego cierpienia potrzebne są sprzężone badania fizjologów, biochemików i klinicyistów, stykających się już bezpośrednio z miażdżycą tętnic u ludzi.