

MARIA CHRUSCIEL

## BADANIA NAD MIAŻDŻYCĄ DOŚWIADCZALNĄ

### DZIAŁANIE NIEKTÓRYCH PROSTYCH ZWIĄZKÓW FOSFORU NA PRZEBIEG MIAŻDŻYCY DOŚWIADCZALNEJ U GOŁĘBI \*

Z Zakładu Farmakologii Śląskiej A. M. w Zabrze-Rokitnicy  
Kierownik: Zast. prof. dr T. Chruściel

W licznych badaniach nad miażdżycą doświadczalną zwrócono uwagę na wzajemny stosunek cholesterolu i fosfatydów w surowicy zwierząt doświadczalnych. *Kellner* i wsp. (20) na podstawie swoich doświadczeń nad miażdżycą doświadczalną u królików wnioskuje, że nasilenie miażdżycy jest mniejsze, jeżeli poziom fosfolipoidów w surowicy wzrasta równocześnie z poziomem cholesterolu. U zwierząt, u których stosunek fosfatydów do cholesterolu jest wysoki (np. u psów), wywołanie miażdżycy metodą *Aniczkowa* (2, 3, 4), która polega na długotrwałym karmieniu zwierząt cholesterolem i tłuszczem, jest bardzo trudne lub wręcz niemożliwe. Zauważono, że związki, które zwiększają poziom fosfatydów w surowicy, stosowane razem z dietą miażdżycorodną zmniejszają nasilenie zmian miażdżycowych u zwierząt. Działanie takie ma cytrynian choliny (15, 21, 25, 33, 34, 35) i inne związki lipotropowe (16, 22). Doustne stosowanie lecytyny obniża poziom cholesterolu w surowicy u ludzi (1, 11, 14, 26, 29, 36), i u karmionych cholesterolem królików (30). *Resler* i wsp. (27) przypisują lecytynie działanie stabilizujące koloidy surowicy. Niektórzy autorzy (5, 10) znaleźli jednak tylko nieznaczne obniżenie poziomu cholesterolu w surowicy pod wpływem lecytyny. *Stamler* i wsp. (31) stwierdzili wzrost poziomu cholesterolu u zwierząt, które otrzymywały cholinę i inozytol.

*Gambassi* i *Maggi* (13) stwierdzili, że kwas adenozyotrójfosforowy (ATP) powoduje wzrost w surowicy królików poziomu tłuszczów, a zwłaszcza fosfatydów i całkowitego cholesterolu. U zwierząt, które otrzymywały ATP razem z dietą miażdżycorodną, nie znaleziono prawie żadnych zmian miażdżycowych. Króliki te znosiły lepiej dietę hipercholesterolową niż zwierzęta kontrolne. *Gambassi* i *Maggi* (12) stwierdzili również podniesienie poziomu lipazy w surowicy zwierząt, które otrzymywały ATP.

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu prostych związków fosforu na przebieg i rozwój miażdżycy doświadczalnej u gołębi.

#### METODYKA

Doświadczenie przeprowadzono na 35 gołębiach (*Columba livia domestica*) obu płci, różnego wieku, o wadze 260—450 g. Wszystkie gołębie karmiono sztucznie 6 razy

\* Praca referowana na VII Zjeździe Pol. Tow. Fizjolog. w Warszawie w październiku 1957. (Część VIII zespolonej pracy: Badania nad miażdżycą doświadczalną).

tygodniowo dietą miazdźcorodną wg Supniewskiego i wsp. (40) w postaci klusek z mąki z dodatkiem cholesterolu (2 g/kg) i oleju roślinnego (5 g/kg) przez cały czas trwania doświadczenia. Ponadto gołębie otrzymywały pszenicę, groch i mleko w dowolnych ilościach. 12 gołębi stanowiło dwie grupy kontrolne (grupy A i D), pozostałe otrzymywały *per os* lub domięśniowo różne dawki fosforanów. Szczegółowe dane podziału ptaków na grupy przedstawia tabela I.

Tabela I  
Podział gołębi na grupy  
*Division of pigeons into groups.*

Grupa	Liczba gołębi	Czas trwania diety miazdźcorodnej	Stosowano ponadto
A	5	12 tygodni	—
B	2	„	glicerynofosforan sodu 5 mg/kg 1% s.c
	2	„	j.w. 10 mg/kg
C	2	„	jednozasadowy fosforan potasu 1% i. m. 5 mg/kg
	2	„	j.w. 10 mg/kg
D	6	15 tygodni	—
E	6	„	jednozasadowy fosforan sodu 50 mg/kg doustnie
F	8	„	j. w. 50 mg/kg domięśniowo

U wszystkich gołębi wykonano przed rozpoczęciem stosowania diety miazdźcorodnej oznaczenie w surowicy poziomu całkowitego cholesterolu metodą Zlatkisa i wsp. (41) i poziom kwasów tłuszczowych met. Stern i Shapiro (37). U 22 gołębi (grupy D, E. i F) wykonano ponadto oznaczenie ilości beta-lipoproteidów za pomocą reakcji fenolowej Kunkela (23), badano rozdział białka surowicy na frakcje metodą elektroforezy bibułowej i podział lipoproteidów na frakcje, używając metod rozdziału, barwienia i odczytywania wyników opisanych w pracy Chrusciela i Kokota (8), oraz zbadano elektroforetyczny rozdział fosforolipoproteidów i przeprowadzono w uspieniu ogólnym (Pentotal-Natrium 20 mg/kg + eter) badanie elektrokardiograficzne przed i po wstrzyknięciu dożylnym Neo-Gynergeniu (Sandoz) w dawce 0,1 mg/kg lub dwumaleinianu ergometryny (Sandoz) w dawce 0,1 mg/kg.

Gołębie ważono co tydzień, a co dwa lub cztery tygodnie powtarzano oznaczenia biochemiczne, wykonane przed rozpoczęciem doświadczenia. U gołębi grupy D, E i F oznaczano ponadto w czasie doświadczenia poziom fosforu niebiałkowego w surowicy metodą Carlesa (6). (Surowicę pobierano na czczo, przed podaniem diety i fosforanów).

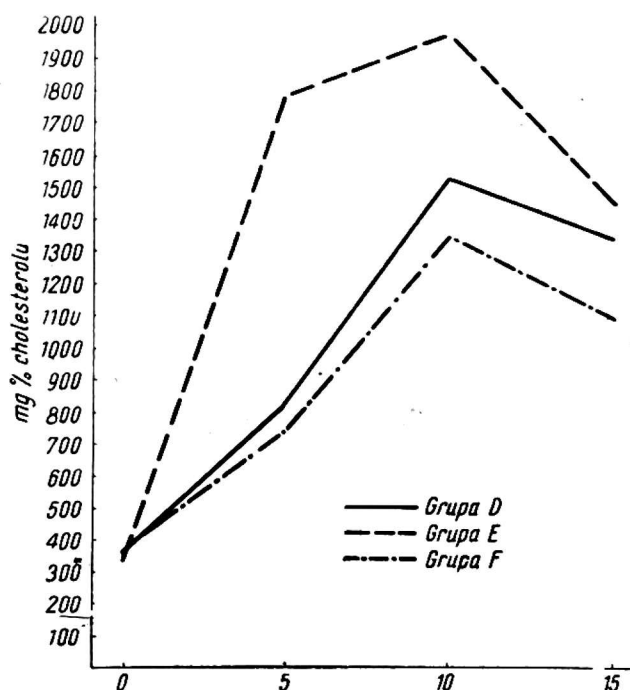
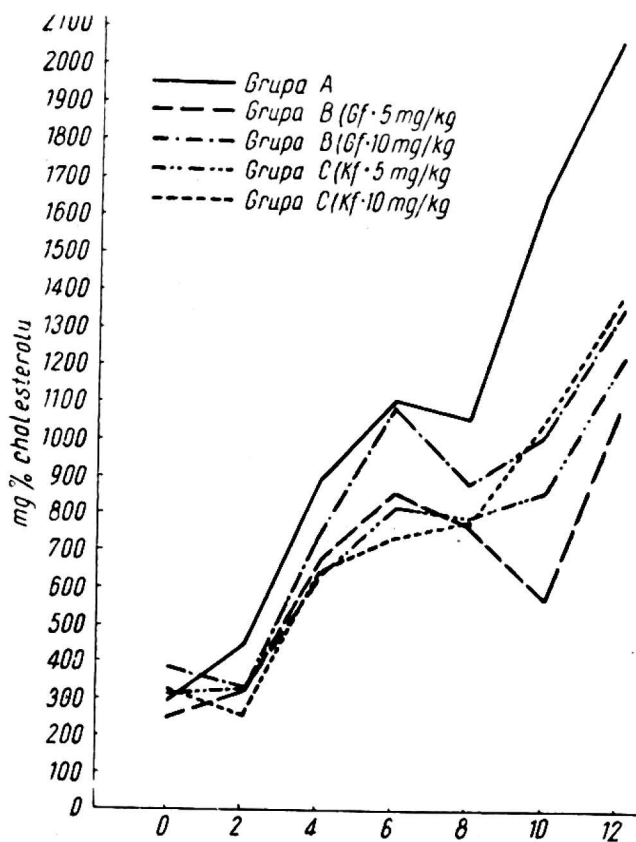
Przed zabiciem gołębi powtórzono badania biochemiczne i elektrokardiograficzne. Po 12 tygodniach (grupy A—C) lub 15 tygodniach (grupy D—F) doświadczenia ptaki zabijano i badano sekcyjnie i histologicznie, jak w pracach Supniewskiego i wsp. (38, 39, 40), i Chrusciela i wsp. (7, 9). U gołębi grupy D—F badano ponadto ilość cholesterolu w wątrobie metodą Herrmanna (17).

W statystycznej ocenie wyników uważano za statystycznie znamienne tylko różnicę przekraczającą trzykrotnie wielkość prawdziwego odchylenia od przeciętnej.

## WYNIKI

## A. Zmiany biochemiczne

a. Poziom cholesterolu w surowicy. Wyniki badań przedstawiają ryciny 1, 2 i tab. IV. Glicerofosforan sodu (Gf) w dawkach 5 i 10 mg/kg oraz jednozasadowy fosforan potasu (Kf) w dawkach 5 i 10 mg/kg stosowane przez 12 tygodni we wstrzyknięciach domięśniowych obniżają poziom cholesterolu w surowicy gołębi w czasie stosowania diety miażdżycorodnej o średnio 47% w stosunku do poziomu cholesterolu w grupie kontrolnej. Jednozasadowy fosforan sodu (Naf) stosowany przez 15 tygodni *per os* w dawce 50 mg/kg podnosi poziom cholesterolu o średnio 43%. Ten sam związek stosowany przez 15 tygodni we



Ryc. 1. Średni poziom cholesterolu w surowicy gołębi grup A—C w czasie trwania doświadczenia.

Fig. 1. The average level of cholesterol in the serum of pigeons of A—C groups during the experiment.

Ryc. 2. Średni poziom cholesterolu w surowicy gołębi grup D—F w czasie trwania doświadczenia.

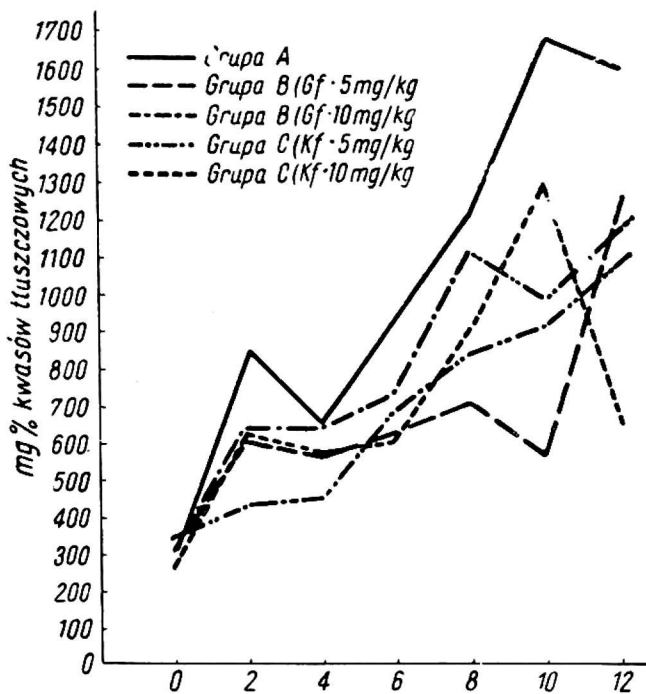
Fig. 2. The average level of cholesterol in the serum of pigeons of D—F groups during the experiment.

wstrzyknięciach domięśniowych obniża poziom cholesterolu o średnio 14%. Różnice te nie są znamienne statystycznie.

b. Poziom kwasów tłuszczowych w surowicy. Wyniki badań przedstawiają ryciny 3 i 4.

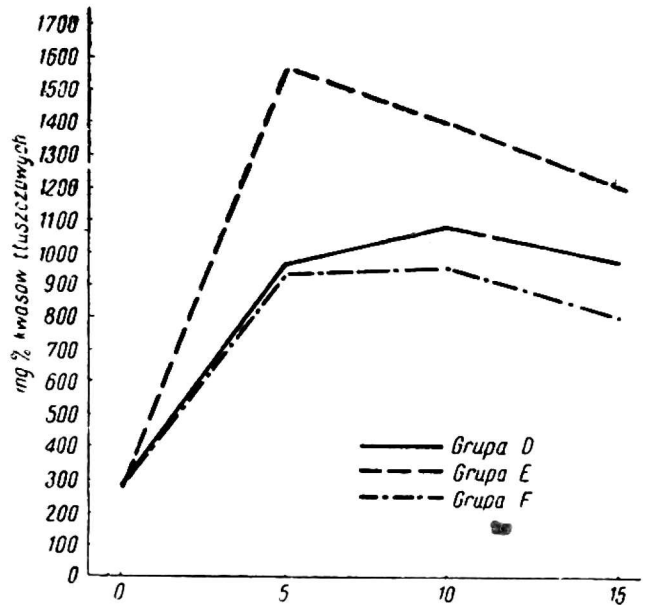
Gf i Kf obniżają poziom kwasów tłuszczowych w surowicy o średnio 50%. Naf stosowany *per os* podnosi poziom kwasów tłuszczowych o średnio 22%, a stosowany pozajelitowo obniża go o około 20%.

c. Poziom fosforu niebiałkowego w surowicy. Wyniki badań przedstawia tabela II.



Ryc. 3. Średni poziom kwasów tłuszczowych w surowicy gołębi grup A—C w czasie trwania doświadczenia.

Fig. 3. The average level of fatty acids in the serum of pigeons of A—C groups during the experiment.



Ryc. 4. Średni poziom kwasów tłuszczowych w surowicy gołębi grup D—F w czasie trwania doświadczenia.

Fig. 4. The average level of fatty acids in the serum of pigeons of D—F groups during the experiment.

Dieta miążdźcorodna powoduje wzrost poziomu fosforu niebiałkowego w surowicy. Stosowanie doustne lub pozajelitowe Naf nie wywiera wyraźnego wpływu na podniesiony poziom fosforu w surowicy.

d. Reakcja fenolowa Kunkela w surowicy. Wyniki badań przedstawia tabela II.

Tabela II

Średni poziom fosforu oznaczony metodą Carles'a (w mg %) oraz wynik reakcji fenolowej Kunkela (wyrażony w % przepuszczalności) oznaczone w surowicy gołębi grup D—F w czasie doświadczenia

The average level of phosphorus estimated by means of Carle's method in mg, % and the result of Kunkel's phenol reaction in % of permeability estimated in the serum of pigeons in group D—F during the experiment.

Grupa	Średni poziom fosforu w mg%			Reakcja fenolowa Kunkela procent przepuszczalności(średnio)				
	tydzień doświadczenia			miesiąc doświadczenia				
	5	10	15	0	1	2	3	4
D	3,65 (2,9-4,9)	5,6 (4,6-6,9)	4,7 (3,5-6,8)	17,63	16,23	2,93	2,04	2,33
E	3,74 (2,6-4,5)	5,0 (3,0-6,7)	4,4 (2,9-5,3)	13,83	12,43	0,68	0,78	1,02
F	3,3 (2,0-4,7)	4,7 (3,4-7,1)	5,0 (3,0-6,7)	14,12	12,72	1,69	2,60	2,1
10 gołębi normalnych	2,24 (1,5-2,9)							

Zmiany reakcji fenolowej oceniano mierząc w fotometrze Pulfricha przy użyciu filtra S 53 procent przepuszczalności mieszaniny surowicy z odczynnikiem Kunkela.

Stosowanie diety miążdźcorodnej spowodowało gwałtowne, znaczne statystycznie ( $M_D = 16,23$ ,  $\sigma = 4,5$ ,  $M_{D1} = 2,93$ ) zmniejszenie przepuszczalności mieszaniny surowicy gołębi z odczynnikiem fenolowym Kunkela, co świadczy o wzroście ilości betalipoproteidów w surowicy. U gołębi, które otrzymywały Naf *per os*, średnie obniżenie przepuszczalności było wyraźnie większe niż w grupie kontrolnej.

e. Rozdział białek surowicy metodą elektroforezy bibułowej. Wyniki badań przedstawia tabela III.

Tabela III

Wyniki badań elektroforetycznych surowicy gołębi.  
*The results of electrophoretic studies of pigeons' serum.*

Grupa	Liczba gołębi	Stosowano	Procentowy rozdział białka na frakcje (wyniki średnie w %)				Lipoproteidy		Fosforolipoproteidy		
			albuminy	globuliny			alfa	beta	alfa	beta	
				alfa	beta	gamma					
D	6	—	przed doświadczeniem	56,6	15,9	13,5	14,0	54,2	45,7	48,8	51,2
			po 6 tyg.	59,5	9,35	16,7	14,1	26,8	73,2	25,7	61,5
			po 12 tyg.	54,8	12,2	17,1	16,0	30,4	69,6	20,3	79,7
E	6	jednozasadowy fosforan sodu 50 mg/kg doustnie	przed doświadczeniem	48,5	15,0	18,3	18,1	63,5	36,3	52,4	47,5
			po 6 tyg.	45,0	11,7	22,5	20,9	17,3	82,7	20,6	79,6
			po 12 tyg.	44,5	15,3	20,7	19,5	14,5	85,5	24,3	75,7
F	8	jednozasadowy fosforan sodu 50 mg/kg domięśniowo	przed doświadczeniem	55,1	14,5	15,3	14,5	56,8	43,3	57,3	42,6
			po 6 tyg.	47,5	12,0	22,3	17,1	25,5	74,5	28,0	72,0
			po 12 tyg.	47,4	15,3	20,0	17,3	23,1	76,9	28,1	73,9

Stosowanie diety miążdźcorodnej powoduje wzrost ilości betaglobulin, beta-lipoproteidów (frakcję beta-lipoproteidów obliczano mierząc planimetrycznie razem właściwą frakcję beta i resztę lipidową frakcję T, *trailing*) i beta-fosforolipoproteidów oraz obniżenie ilości alfa-lipoproteidów i alfa-fosforolipoproteidów. (Wyniki te nie są statystycznie znaczne).

Podawanie doustne Naf spowodowało u gołębi grupy E w czasie stosowania diety miążdźcorodnej znaczną, statystycznie znaczącą, zwiększoną ilość beta-lipoproteidów ( $M_E = 36,3$ ,  $\sigma = 6,6$ ), beta-fosforolipoproteidów ( $M_E = 47,5$ ,  $\sigma = 7,2$ ), spadek ilości alfa-lipoproteidów i alfa-fosforolipo-

proteidów oraz nieznamieną statystycznie wyższą ilość beta-globulin w surowicy.

Podawanie Naf domięśniowo spowodowało statystycznie znamienne, znacznie jednak mniejszą niż w grupie E wyższą ilość beta-lipoproteidów ( $M_F = 43,3$ ,  $\gamma = 10,2$ ) i spadek ilości alfa-lipoproteidów. Zwyżki beta-fosforolipoproteidów, beta-globulin i spadek alfa-lipoproteidów nie są statystycznie znamienne.

## B. Badania elektrokardiograficzne

Karp i wsp. (18, 19) opisali u królików ze zmianami miażdżycowymi naczyń wieńcowych, wywołanymi stosowaniem diety bogatej w cholesterol i tłuszcz, zmiany elektrokardiograficzne w postaci obniżenia załamka T po wstrzyknięciu dożylnym ergometryny.

W naszych badaniach elektrokardiograficznych porównywano wielkości bezwzględne załamka T w II i III odprowadzeniu, przed i po wstrzyknięciu alkaloidów sporyszu oraz porównywano ich wielkości względne, biorąc pod uwagę stosunek między wysokością załamka T a amplitudą zespołu QRS.

U gołębi normalnych stosowanie Neo-Gynergeny w dawce 0,1 mg/kg i. v. spowodowało minimalne obniżenie załamka ST w II i III odprowadzeniu u 3 gołębi i nie wpłynęło na wielkość załamka ST u 6 gołębi na 9 badanych.

Dwumaleiniai ergometryny w dawce 0,1 mg/kg i. v. powodował obniżenie załamka T u trzech gołębi, słabe obniżenie u trzech gołębi, brak zmian u trzech gołębi i wzrost załamka T u 6, tj. 6 wyników dodatnich próby według Karpa na 15 badań\*.

U 18 gołębi po 15 tygodniach stosowania diety miażdżycorodnej stwierdzono po wstrzyknięciu ergometryny obniżenie załamka  $T_{II}$  i  $T_{III}$  u 12 gołębi (ryc. 5), słabe obniżenie u dwu gołębi, wynik wątpliwy u dwu gołębi i wzrost załamka T u dwu gołębi. Próba według Karpa wypadła więc u gołębi miażdżycowych dodatnio w 14 przypadkach na 18 badań. Zauważono, że wynik dodatni próby występował najczęściej w grupie, w której przeciętny stopień stłuszczenia mięśnia sercowego, stwierdzony histologicznie, był największy (grupa F).

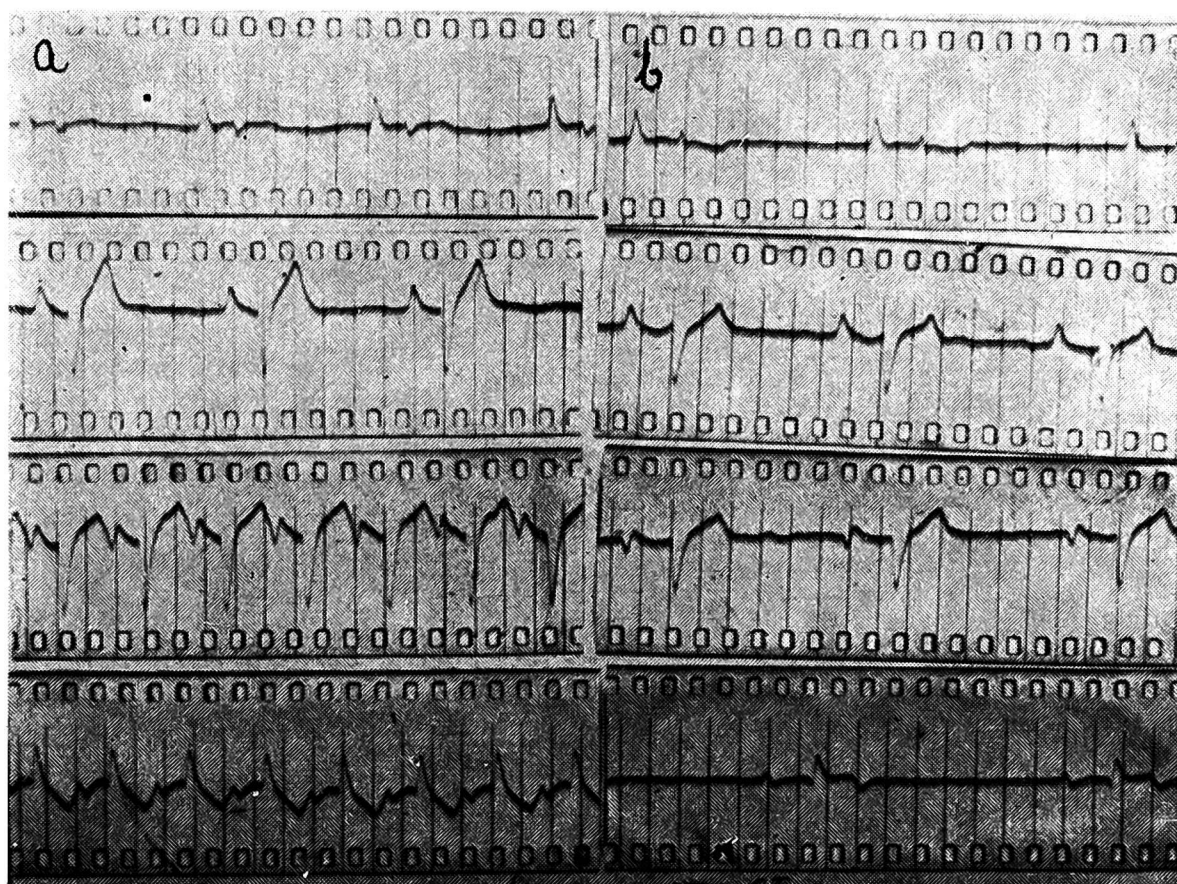
Stosowanie fosforanów nie zmniejsza częstości występowania dodatniego wyniku próby według Karpa u gołębi w czasie stosowania diety miażdżycorodnej.

Szczegółowe wyniki badań elektrokardiograficznych zostaną ogłoszone gdzie indziej.

## C. Makro- i mikroskopowe zmiany morfologiczne

1. Naczynia tętnicze. Zmiany miażdżycowe u gołębi po 12 tygodniach stosowania diety miażdżycorodnej były widoczne gołym okiem w postaci małych lub małych guzków oraz plamkowatych nacieków, zlokalizowanych głównie na zastawkach sercowych i koło nich, nierzadko w pobliżu ujścia naczyń wieńcowych i w tętnicach ramiennie-głównych,

\* Ergometrynę stosowano u 15 normalnych gołębi nie należących do żadnej z grup doświadczalnych.



Ryc. 5. Działanie ergometryny na elektrokardiogram gołębia. Gołąb nr 15, grupa E, waga 425 g, narkoza pentotalowo-eterowa. Od góry: odprowadzenie I, II, III i przedsercowe przed i po wstrzyknięciu dożylnym dwumaleinianu ergometryny 0,1 mg/kg. Gołąb otrzymywał dietę miażdżycorodną i jednozasadowy fosforan sodu (50 mg/kg) *per os* przez 15 tygodni. Wstrzyknięcie ergometryny powoduje zwolnienie akcji serca i zmniejszenie bezwzględnej i względnej (w stosunku do amplitudy zespołu QRS) wielkości załamka  $T_{II}$ . a — norma; b — 20 min. po wstrzyknięciu dożylnym *Ergometrinum bimaleinicum* „Sandoz“ 0,1 mg/kg.

Fig. 5. The action of ergometrine on the electrocardiogram of a pigeon.

najczęściej w miejscu ich podziału. Po 15 tygodniach zmiany były nieco większe. Żółte, płaskie nacieki obejmowały większe powierzchnie, występowały niemal we wszystkich dużych naczyniach, a u pojedynczych gołębi obserwowano większą ilość guzków. Ogólnie u wszystkich gołębi użytych w doświadczeniu przeważały zmiany naciekowe w postaci plam nieco wyniosłych nad poziom ściany wewnętrznej naczynia, a ilość guzków była dość mała, przeważały guzki maleńkie.

Zwraca uwagę duża różnica indywidualnej wrażliwości gołębi na dietę miażdżycorodną. W czasie trwania doświadczenia padły dwa gołębie, już po paru tygodniach stosowania diety miażdżycorodnej (nr 50 z grupy D i nr 16 z grupy F), u których zmiany zespołu biochemicznego miażdżycy były bardzo duże i szybko narastały w czasie doświadczenia. U tych gołębi stwierdzono sekcyjnie wyjątkowo duże zmiany miażdżycowe i znaczne stłuszczenie narządów wewnętrznych. Do ostatecznych wyników nie włączono badań tych gołębi.

Wyniki badań morfologicznych przedstawia tabela IV.

Stosowanie Gf i Kf nie powstrzymuje rozwoju zmian miażdżycowych u gołębi (tab. IV). Jednakże przeciętna ilość guzków u gołębi grup B, C była nieco mniejsza niż u gołębi kontrolnych grupy A i w tętnicach ramienno-głowych obserwowano mniejsze zmiany.

Tabe

Wyniki badań narządów gołębi z rozwiniętymi zm

*The results of investigation of the organs of pigeons presenting developed ath*

Grupa	Liczba gołębi	Stosowano dietę miążdżycorodną		Poziom cholesterolu w surowicy w mg%				w wątrobie w dniu zabicia średnio w mg/g	Średnia zmiana wagi ptaków w czasie doświadczenia w %
		oraz	przez tygodni	przed doświadczeniem		w dniu zabicia			
				średnio	sigma	średnio	sigma		
A	5	—	12	300	109	2038	515	nie badano	4,4
B	4	5—10 mg/kg Gf s. c.	12	278	46	1250	240	nie badano	3,5
C	4	5—10 mg/kg Kf s.c.	12	350	31	1283	295	nie badano	6,5
D	6	—	15	351	31	1314	649	36,8	3,0
E	6	50 mg/kg Naf per os	15	331	49	1413	248	46,6	1,0
F	8	50 mg/kg Naf i. m.	15	366	69	1070	573	27,57	7,0

Stosowanie Naf *per os* nie zmniejsza zmian miążdżycowych. U jednego z gołębi grupy E (nr 14) znaleziono największe spośród obserwowanych w doświadczeniu zmiany miążdżycowe, dające się porównać jedynie ze zmianami u jednego z gołębi kontrolnych (nr 5), u którego również zmiany były rozwinięte najsilniej (ryc. 6).

Natomiast u gołębi, które otrzymywały Naf we wstrzyknięciach podskórnych, nie obserwowano prawie wcale guzków i zmiany w tętnicach ramienno-głowych były wyraźnie mniejsze.

Histologicznie obserwowano u większości gołębi największą grubość nacieku lipidowego w tętnicach ramienno-głowych. U niektórych gołębi nacieczenie lipidowe reprezentowały jedynie drobne skupienia cholesterolu i lipidów, rozsiane nieregularnie w ścianie naczynia (w ocenie nasilenia zmiany drobne rozsiane stłuszczenia przyjmowano za 0).



## 1 a IV

ianami miażdżycowymi i ocena nasilenia tych zmian.

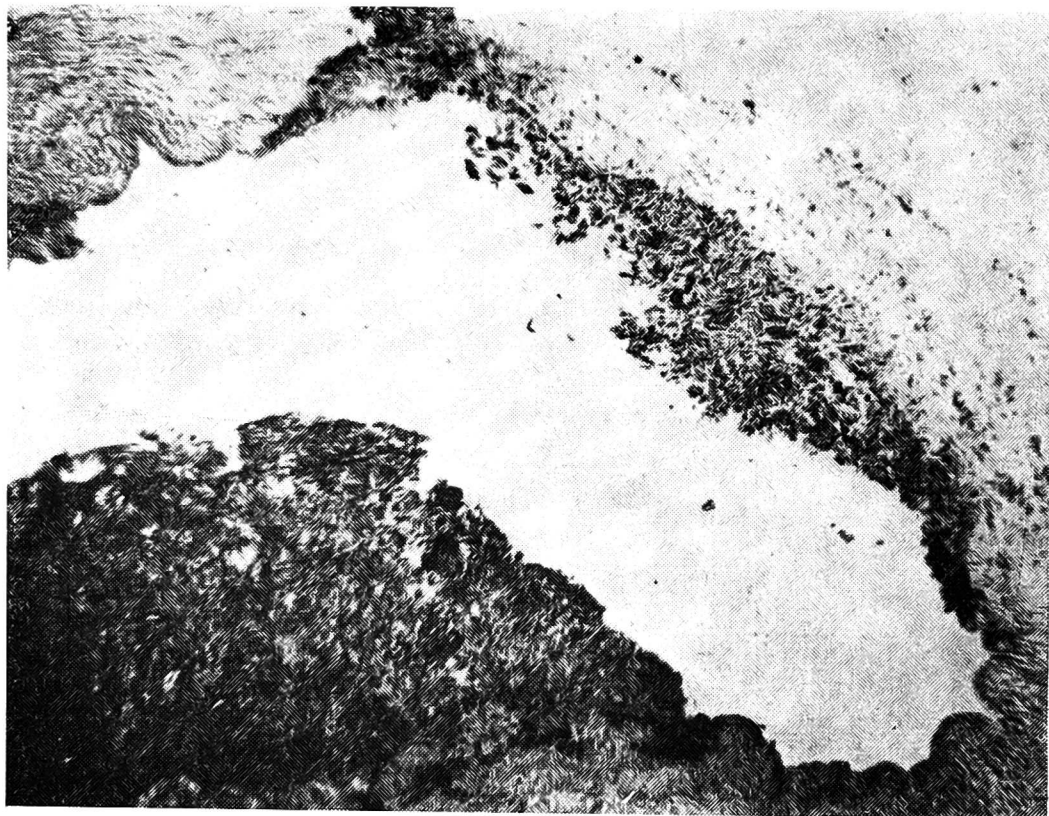
*erosclerotic changes and the evaluation of intensity of the said changes.*

Średni stosunek wagi wątroby do wagi ciała	Próba ekg wg Karpa i wsp.	Średni stopień stłuszczenia narządów mięszo- wych (skala 1—4)				Średni stosunek grubości nacieku lipidowego do grubości ściany naczynia			
		wą- troba	nerka	serce	śle- dzio- na	tętnica główna wstęp.	tętnica główna zstęp.	tętnica ramien- no gło- wo wa	tętnica płucna
2,6	nie badano	2	1,6	2	1,8	0,07	0,043	0,178	0,04
2,6	nie badano	2,25	1,5	1,6	1	0	0	0,118	0
2,4	nie badano	2,25	1,3	1,4	0,4	0	0	0,16	0
1,8	1 + 2 ± 1 —	2,6	1,8	1,6	1,6	0,06	0,23	0,56	0,115
2,6	3 + 2 ± 1 —	2,2	1,9	1,8	1,7	0,06	0,23	0,1	0,06
2,3	5 + 3 ±	1,4	1,3	2,2	0,9	0,016	0,21	0,13	0,06

U gołębi, które otrzymywały Kf i Gf, wyraźne nacieki lipidowe obserwowano jedynie w tętnicach ramiennie-głowych. U gołębi tych nacieczenie lipidami jest wyraźnie mniejsze niż u większości gołębi kontrolnych (ryc. 7).

U gołębi, które otrzymywały Naf *per os*, obserwowano nacieczenie lipidowe we wszystkich większych tętnicach. Nasilenie tych zmian było nieco mniejsze od nasilenia zmian u gołębi kontrolnych. U jednego z tych gołębi (nr 31) obserwowano bardzo małe nacieczenie lipidowe. U gołębia tego znajdowano od początku doświadczenia szczególnie niski poziom cholesterolu i kwasów tłuszczowych w surowicy, a w wątrobie znaleziono małą zawartość cholesterolu. Gruczoły tarczowe tego gołębia były wyjątkowo duże i silnie ukrwione.

U gołębi, które otrzymywały Naf we wstrzyknięciach domięśniowych,



Ryc. 6. Guzek miażdżycowy zważający znacznie światło tętnicy. Gołąb nr 5, grupa kontrolna D. Preparat barwiony hematoksyliną i sudanem IV. Pow. ok. 300 ×.

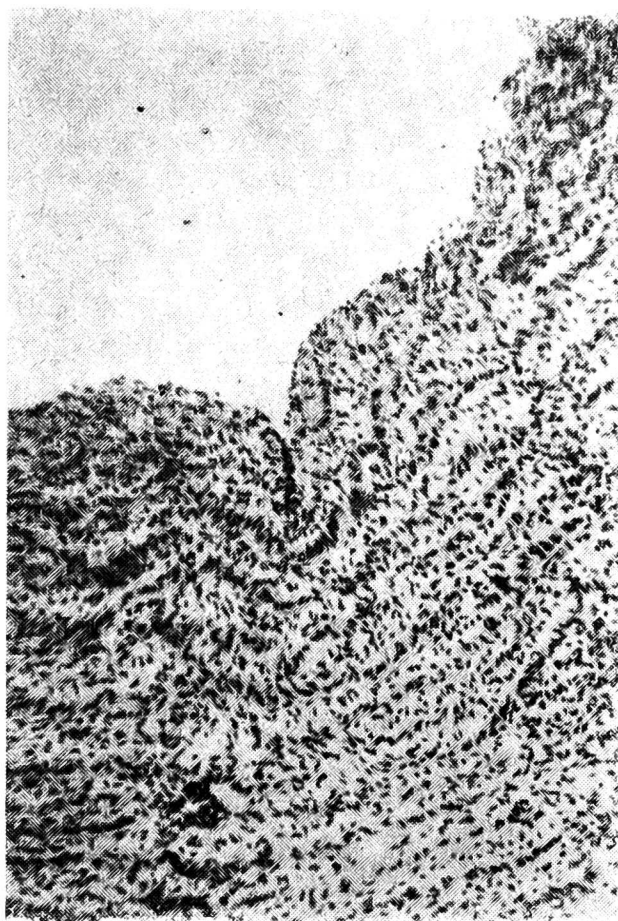
Fig. 6. *Atherosclerotic nodule considerably obliterating the lumen of the artery. Pigeon No 5, control group D. The preparation stained with hematoxyline and Sudan IV. Enlarged about 300 ×.*

nacieczenie lipidowe większości badanych naczyń było znacznie mniejsze niż u gołębi, które otrzymywały Naf *per os* i u gołębi kontrolnych. U połowy gołębi z tej grupy znaleziono jedynie rozsiiane zmiany w tętnicy głównej wstępującej, a u gołębi, u których widoczne gołym okiem zmiany były małe, nacieki lipidowe były skąpe (nr 44) lub występowały jedynie w śladach (gołąb nr 53).

2. **Narządy mięszone.** Stłuszczenie narządów mięszonego oznaczano pod mikroskopem oceniając rozmieszczenie i nasilenie stłuszczenia w preparacie. Gf, Kf i Naf stosowane pozajelitowo wydają się nieco zmniejszać nasilenie stłuszczenia wątroby. Wyraźniejszych różnic w stopniu stłuszczenia mięśnia sercowego między poszczególnymi grupami nie znaleziono.

Średnia zawartość cholesterolu w wątrobie ptaków uległa obniżeniu pod wpływem Naf stosowanego domięśniowo, a zwiększyła się wyraźnie pod wpływem Naf podawanego *per os*. Zauważono wyraźną, statystycznie znamioną ( $r = 0,83$ ;  $m_r = 0,07$ ) równoległość między ilością cholesterolu w wątrobie a stosunkiem wagi wątroby do wagi ciała (tab. IV). W większych wątrobach stwierdzono większą procentową zawartość cholesterolu.

Znaleziono również statystycznie znamioną korelację między poziomem cholesterolu w wątrobie a ostatnim oznaczeniem poziomu cholesterolu w surowicy ( $r = 0,54$ ;  $m_r = 0,16$ ).



Ryc. 7. Minimalne nacieki lipoidowe w błonie wewn. i środkowej tętnicy gołębia, który otrzymywał przez 12 tygodni dietę miażdżycową oraz 10 mg/kg glicerofosforanu sodu s. c. Gołąb nr 291, grupa doświadczalna B. Preparat barwiony hematoksyliną i sudanem IV.  
Pow. ok. 300 ×.

*Fig. 7. Minimal lipoidal infiltrations in the internal and medial membrane of the artery of a pigeon which received for 12 weeks an atherosclerotic diet and 10 mg/kg sodium glycerophosphate s. c. Pigeon No 291, experimental group B. The preparation stained with hematoxyline and Sudan IV. Enlarged about 300 ×.*

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań nad wpływem prostych związków fosforu na przebieg miażdżycy doświadczalnej.

Jak wynika z naszych badań, Gf, Kf i Naf stosowane pozajelitowo obniżają u gołębi w przebiegu miażdżycy doświadczalnej poziom cholesterolu i kwasów tłuszczowych i zmniejszają nasilenie reakcji fenolowej Kunkela. Fosforany zwiększają ilość beta-fosforolipoproteidów w surowicy, przy czym najsilniej działa Naf w dawce 50 mg/kg stosowany pozajelitowo.

Stosowanie Naf *per os* powoduje wyraźny wzrost ilości całkowitego cholesterolu, kwasów tłuszczowych i beta-lipoproteidów.

Nie znaleziono różnic w rozdiale elektroforetycznym białek surowicy między gołębiami kontrolnymi a leczonymi.

Próba elektrokardiograficzna Karpa wykonywana dotychczas tylko u ludzi i u królików (18, 19, 28, 32) okazała się dodatnia również i u gołębi, u których wywołano zmiany miażdżycowe. Próba była wyraźnie dodatnia u gołębi, u których znaleziono duże stłuszczenie mięśnia sercowego. Wpływu fosforanów na wynik próby nie stwierdzono.

Wyniki badań morfologicznych i histologicznych pozostają w zgodzie z wynikami badań zespołu biochemicznego miażdżycy.

Naf, Kf i Gf wstrzykiwane pozajelitowo zmniejszają nasilenie zmian miażdżycowych w tętnicach i sercu gołębi. Mniejsze dawki fosforanów podane pozajelitowo wydają się działać silniej przeciwmiażdżycowo. Do-mięśniowe wstrzykiwanie fosforanów zmniejsza nieco stopień stłuszczenia wątroby gołębi. Naf zmniejsza średnią zawartość cholesterolu w wątrobie ptaków, które otrzymywały dietę miażdżycorodną.

Wyraźnie wyższy w przebiegu doświadczenia poziom całkowitego cholesterolu, kwasów tłuszczowych, beta-lipoproteidów i beta-fosforolipoproteidów w surowicy ptaków, które otrzymywały Naf *per os*, pozwalała przewidywać stwierdzone doświadczalnie duże nasilenie zmian miażdżycowych u tych gołębi. Naf podawany *per os* wydaje się nawet nasilać rozwój zmian miażdżycowych. Ilość cholesterolu w wątrobie ptaków zwiększyła się znacznie.

Kritchevsky i wsp. (21) stwierdzili, że cytrynian choliny podawany do-trzewnowo obniża poziom cholesterolu i nasilenie zmian miażdżycowych u królików karmionych dietą hipercholesterolową. Ten sam związek podany *per os* nie wywierał działania.

Fosforany ułatwiają estryfikację cholesterolu w przewodzie pokarmowym i wpływają na trwałość koloidów surowicy. Wydaje się, że brak działania przeciwmiażdżycowego Naf podawanego *per os* spowodowany jest lepszym i szybszym wchłanianiem kwasów tłuszczowych i cholesterolu, ulegających w całości estryfikacji w przewodzie pokarmowym.

Działanie hamujące rozwój zmian miażdżycowych stosowanych pozajelitowo fosforanów potwierdza wybitną rolę związków fosforu w utrzymaniu w granicach normy metabolizmu cholesterolu i lipidów.

М. Хрусьцель

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОСТЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФОСФОРА НА ПРОЦЕСС ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ГОЛУБЕЙ

### С о д е р ж а н и е

У 35 голубей было исследовано влияние однозамещенного фосфорнокислого натрия, однозамещенного фосфорнокислого калия и глицерофосфата натрия на биохимический комплекс и морфологические изменения экспериментального атеросклероза, вызванного продолжительным применением холестерина 2 г/кг и растительного масла 5 г/кг.

Фосфорнокислый калий и глицерофосфат натрия, примененные вне кишечника в дозах 5—10 мг/кг, снижают уровень холестерина и жирных кислот в сыворотке голубей во время проведения атеросклерозной диеты и ослабляют интенсивность склеротических изменений после трехмесячного применения их совместно с диетой.

Фосфорнокислый натрий в дозе 50 мг/кг, примененный вне кишечника, снижает уровень холестерина и жирных кислот в сыворотке голубей, однако не уменьшает типичного для склероза возрастания количества бета-липопротеидов, бета-фосфолипопротеидов и бета-глобулина. Фосфорнокислый натрий уменьшает среднее содержание холестерина в печени птиц. Гистологические атеросклеротические изменения менее интенсивны.

Фосфорнокислый натрий, примененный per os повышает уровень холестерина, жирных кислот, бета-липопротеидов и бета-фосфолипопротеидов в сыворотке. Содержание холестерина в печени подвергается значительному увеличению. Фосфорнокислый натрий per os не уменьшает развития склеротических изменений у голубей.

После пятнадцатинедельного применения атеросклеротической диеты констатировано положительный результат электрокардиографической пробы Карпа и его сотрудников у 14-ти из 18-ти подопытных голубей.

M. Chruściel

## INVESTIGATIONS ON EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS THE ACTION OF SOME SIMPLE COMPOUNDS OF PHOSPHORUS ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS IN PIGEONS

### S u m m a r y

The influence of monobasic sodium phosphate, monobasic potassium phosphate, and sodium glycerophosphate upon the biochemical syndrome and morphologic changes was investigated in 35 pigeons (*Columba livia domestica*) during experimental atherosclerosis induced by long-lasting administration of cholesterol (2 g/kg) and vegetable oil (5 g/kg).

Potassium phosphate and sodium glycerophosphate given parenterally in doses 5—10 mg/kg lower the level of cholesterol and fatty acids in the serum of pigeons during the administration of the atherogenic diet and lessen the intensity of atherosclerotic changes after three months of employing the said compounds together with the diet.

Sodium phosphate given parenterally in doses of 50 mg/kg lowers the level of cholesterol and fatty acids in the serum of pigeons but does not, however, lessen the increase of the amount of beta-lipoproteids, beta-phosphorolipoproteids and beta-globulins which is typical for atherosclerosis. Sodium phosphate decreases the mean value of cholesterol in the liver of the birds. Histological atherosclerotic changes are less pronounced.

Sodium phosphate administered per os increases the level of cholesterol, fatty acids, beta-lipoproteids, and beta-phosphorolipoproteids in the serum. The cholesterol content in the liver was markedly increased. Sodium phosphate per os does not diminish the development of atherosclerotic changes in pigeons.

The electrocardiographic test of Karp and coll. was positive in 14 pigeons out of 18 examined birds. This was obtained after 15 weeks of employing the said atherogenic diet.

### PIŚMIENNICTWO

1. Adlersberg D., Sobotka H. J.: Mount Sinai Hospital, 1943, 9, 955 wg 24. —
2. Aniczkow N.: Beitr. path. Anat. allg. Pathol. 1913, 56, 379. — 3. Aniczkow N., Chałatow S.: Zbl. allg. Path. 1913, 24, 1. — 4. Aniczkow N.: Beitr. path. Anat. allg. Path., 1914, 59, 306. — 5. Brown G. O., Andrews K. R., Corcoran P. J.: Geriatrics, 1949, 4, 178. — 6. Carles J.: Bull. Soc. Chim. biol., 1956, 38, 255. — 7. Chruściel T., Kleinrok Z., Chruściel M., Einhorn J., Juzkiewicz R., Gachowski Z.: Pat. Pol., 1957, 8, 329. — 8. Chruściel T. Kokot.: Diss. Pharm., 1957, 9, 171. — 9. Chruściel T., Samochowiec Z., Kleinrok Z.: Diss. Pharm., 1958. — 10. Davidson J., Meyer W., Kendall F. E.: Circulation, 1951, 3, 332.
11. Downs W. G.: J. Am. med. Assoc., 1935, 41, 460. — 12. Gambassi G., Maggi V.: Boll. soc. ital. biol. sper., 1952, 28, 1493. — 13. Gambassi G., Maggi V.: Acta Gerontol.,

- 1954, 4, 89. — 14. Gross P. Kesten B.: Arch. Derm. Syphil., 1943, 47, 159. — 15. Hermann G. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 61, 302. — 16. Hermann G. R.: Exp. Med. Surgery, 1947, 5, 149. — 17. Hermann R.: Proc. Exp. Biol. Med., 1957, 94, 503. — 18. Karp D., Travell J., Rinzler S. H.: Science, 1955, 121, 900. — 19. Karp D., Travell J., Rinzler S. H.: Abstr. Comm. XX Congr. Int. Physiol. Bruxelles 1956, 482. — 20. Kellner A., Correl J. W., Ladd T.: Am. Heart J., 1949, 38, 460.
21. Kritchevsky D., Moyer A. W., Tesar W. C., Loyan J. B., Mc Candless R.F.J. Davies M. C.: Am. J. Physiol., 1955, 535. — 22. Lebon J., Choussat H., Claude R.: Journées d'Études sur Cholesterol et Nutrition. Vittel 1952. — 23. Loiseleur J.: Techniques de laboratoire. Masson, Paris 1954. — 24. Luca E.: Boll. chim. farm., 1957, 96, 24. — 25. Morrison L. M., Rossi A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, 69, 283. — 26. Pottenger F. M., Krohn B.: Am. J. Digest. Dis., 1952, 19, 107. — 27. Resler N., Uhl H., Boyle A. J., Kosai M.: Chem. Eng., 1953, 31, 3962. — 28. Rinzler S. H., Travell J., Karp D.: Abstr. Comm. XX Congr. Int. Physiol. Bruxelles 1956, 765. — 29. Sachs B. A.: Am. Practitioner, 1949, 3, 284. — 30. Sachs B. A., Danielson E.: Proc. Soc. Exp. Med., 1956, 93, 22.
31. Stamler J., Bolene C., Harris R., Katz L. N.: Circulation, 1956, 2, 714. — 32. Stein K., Rinzler S.: Bull. N. Y. Acad. Med., 1954, 30, 318. — 33. Steiner A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1938, 38, 231. — 34. Steiner A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1938, 39, 411. — 35. Steiner A.: Arch. Path., 1948, 45, 327. — 36. Steiner A., Domański B.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1944, 55, 236. — 37. Stern L., Shapiro B. A.: J. Clin. Pathol., 1954, 6, 158. — 38. Supniewski J., Chruściel M., Chruściel T.: Diss. Pharm., 1957, 9, 53. — 39. Supniewski J., Chruściel M., Chruściel T.: Diss. Pharm., 1957, 9, 89. — 40. Supniewski J., Chruściel M., Chruściel T., Gryglewski R., Czekał St.: Diss. Pharm., 1956, 8, 303. — 41. Zlatkis A., Zak B., Boyle A. J.: J. Lab. Clin. Med., 1953, 41, 486.

Otrzymano: dnia 7.I.58 r.