

ASPECTE ENZIMATICE ÎN ATEROMATOZĂ — REFERAT GENERAL ȘI CERCETĂRI EXPERIMENTALE —

I. Manta, D. Bedeleanu

Ateroscleroza este considerată de *Ilinski* ca o entitate nosologică independentă, avînd o etiologie, patogenie, anatomo-patologie și o simptomatologie clinică diferită de cele din alte boli ale arterelor. Ea este o boală generală a întregului organism cu manifestări locale, ca de ex. depozitul de lipide în intima arterelor mari de tip elastic.

A. Moga și colab. fixează în cadrul clinicii valoarea sindromului biochimic în diagnosticul ateromatozei, și în legătură cu observațiile clinice, constată că înmulțirea bolilor cardiace de origine arterială, apreciată în raport cu frecvența infarctului miocardic, a început să se facă simțită și la noi în țară în preajma celui de al doilea război mondial, semnalînd totodată extinderea bolii și la muncitorii manuali, la femei și la tineri.

În lucrările noastre anterioare am arătat că tulburările importante în ateromatoză interesează un cadru metabolic complex, modificările cuprinzînd anumite verigi în timp la nivele diferite, cu răsunset asupra constantelor umorale, care pot fi valorificate în diagnosticul de laborator clinic, în funcțiile tisulare și ale unor organe ca pancreasul sau ficatul. Avînd în vedere această complexitate de tulburări metabolice, care interesează nu numai substanțele de bază: lipidele, glucidele, proteinele și biocatalizatorii în special enzimele, în lucrarea de față ne-am propus să sintetizăm datele din literatură în privința rolului enzimelor în ateromatoză, prezentînd totodată și cercetările noastre care aduc unele contribuții în acest domeniu relativ puțin explorat.

1. Rolul colesterolului în ateromatoză

Corelația dintre instalarea ateromatozei și colesterol a fost semnalată încă de *Aschoff*, care arată că din plasmă nu se produce nici o depozitare în vase dacă nivelul colesterolemiei este scăzut, chiar dacă există condiții mecanice nefavorabile. Discuțiile contradictorii în această privință au fost numeroase, dar pe baza unor cercetări extinse s-a ajuns la aceeași concluzie, sprijinită de majoritatea cercetătorilor. Astăzi se admite că ateroscleroza coronariană nu survine într-o proporție marcată atîta vreme cît colesterolemia este scăzută. Mai mult, pe plan clinic s-a înregistrat o reversiune a proceselor ateromatoase la pacienții cu boli consumptive, care scad lipemia. Pe plan experimental, valoarea colesterolului în instalarea ateromatozei este dovedită în urma realizării modelului experimental de către *Anicicov*.

Cercetările noastre concordă cu datele din literatură arătînd că hrănirea animalelor cu un regim hiperlipidic (reprezentat prin margarină comercială devitamizată, untură de porc sau ulei comestibil hidrogenat, în prezența de N₁ Raney pînă la indice de iod 60—70) și adăus de colesterol, produce la iepuri un cadru metabolic și modificări anatomo-patologice caracteristice.

În legătură cu rolul colesterolului, cercetările acordă o atenție specială formelor sub care acesta se găsește în organism fiind o substanță insolubilă, căreia nu i se cunoaște încă deplin modul de vehiculare în sânge. *N. V. Okunev* sistematizează aceste forme în următoarele:

— complexe colesterol-proteice, răspândite în întregul organism la om, vertebrate și dintre nevertebrate la moluște și crustacee. Toate proteinele tisulare conțin colesterol într-o proporție mai mare sau mai mică, dar legătura dintre ele este diferită: o parte din colesterol poate fi extrasă direct cu alcool-eter, pe când restul poate fi identificat numai după hidroliza alcalină totală a proteinelor. Scăderea gradului de stabilitate a acestor complexe poate fi luată în considerare în diferite manifestări patologice:

— forma coloidală înfîlțită în sânge și bilă, în special în complexe cu fosfatide și acizi biliari.

Pe lângă colesterina liberă trebuie să se acorde o atenție specială esterilor colesterinei, deoarece depozitele din plăcile aterosclerotice apar în special sub formă de colesterol esterificat. *Schoenheimer* de ex. arată că această fracțiune se triplează odată cu vârsta și crește paralel cu instalarea proceselor aterosclerotice.

În această privință s-a stabilit o corelație interesantă între natura esterilor colesterolului și proprietățile lor fizico-chimice: esterii acizilor grași nesaturați (linoleat, linolenat) sînt mai solubili decît cei ai acizilor grași saturați (palmitic, stearic); de asemenea punctul de topire apare mai scăzut la oleat ($41^{\circ}5$) și linoleat (42°) față de palmitat sau stearat (90° respectiv $82^{\circ}5$). Aceste variații de solubilitate și topire au fără îndoială o importanță în cadrul tulburărilor patologice.

În legătură cu comportarea colesterolului este interesantă determinarea puterii colesterolitice a serului, manifestată prin faptul că unele pot solvi o parte din colesterolul liber adăugat (test pozitiv), în timp ce altele, în aceleași condiții, diminuează propriul lor colesterol (test negativ). S-a înregistrat în această privință faptul că în ateroscleroză 70—80% din cazuri manifestă o putere colesterolitică negativă, în timp ce testul apare pozitiv la 70% a cazurilor normale; rezultă deci că puterea colesterolitică negativă sau nulă, mai ales la tineri, trebuie considerată ca o predispoziție la ateroscleroză. În cercetări experimentale comparative s-a observat devierea spre reacția negativă la puțul de găină față de șobolan, ceea ce concordă cu constatarea că primul are tendințe atero-gene mai pronunțate.

Avînd în vedere particularitățile semnalate în legătură cu esterii colesterolului, elemente semnificative în transportul și depozitarea colesterolului la nivelul vaselor, este necesară cunoașterea enzimelor interesate în acest proces. Datele din literatură se referă la raportul colesterol total (acizi grași totali sau ai fosfolipidelor) cunoscut sub numele de „coeficient lipocitic” specific fiecărui țesut. Existența enzimei „colesterolesteraza” care catalizează esterificarea colesterolului liber din sângele conservat aseptice la 37° , a fost găsită constantă și independentă de alimentație în studiile întreprinse în special asupra sucului pancreatic și poate aduce explicații în elucidarea mecanismului care cauzează creșterea raportului colesterol liber/colesterol esterificat, în plasma anumitor persoane cu afecțiuni hepatice. În același sens s-a urmărit reacția de esterificare a colesterolului ca test al reactivității organismului la variațiile reglării cortico-suprarenale. Din literatură lipsesc datele legate de ateroscleroză, deși la acest nivel sînt de presupus modificări interesante.

Cercetările care au arătat că animalele sintetizează în mod normal aproximativ de 30 ori mai mult colesterol decît cel adus prin alimentație și că acest proces este de 3 ori mai lent decît acela al sintezei acizilor grași, precum și studiile cu izotopi care apreciază că omul sintetizează zilnic 2 g colesterol (din care 1.5 g în ficat) precizează că în mod normal cantitatea colesterolului endogen depășește cu mult aportul alimentar și atrag atenția asupra enzimelor interesate în biosinteza colesterolului. Un rol important în această privință revine coenzimei acetilante (CoA), activatoare a acidului acetic, fragment fundamental atît în construcția moleculei colesterolului, cît și a metabolismului acizilor grași.

Determinările noastre pun în evidență o scădere a CoA sanguine la iepuri cu ateromatoză experimentală, atât la 45 cit și la 100 zile. Această scădere este în concordanță cu aplicațiile terapeutice ale acestei enzime care aduc rezultate favorabile într-una din manifestările cele mai rebele ale aterosclerozei, arterita cronică. Baza biochimică a acestei aplicații constă în faptul că CoA provoacă o scădere importantă a piruvonului și lactacidemiei favorizând utilizarea energiei necesare sintezei glicogenului și fosfolipidelor cu preferință față de sinteza colesterolului al cărui nivel rămâne constant și determină astfel ridicarea valorii raportului fosfolipide/colesterol, alterat în ateroscleroză. Menționăm că mecanismul inhibării sintezei colesterolului se propune de către unii autori pentru a explica acțiunea favorabilă a acidului fenilacetic (FEA) sau a altor substanțe similare utilizate în terapia aterosclerozei.

În legătura cu biosinteza colesterolului trebuie amintite și cercetările care atrag atenția asupra squalenului, termen intermediar în acest proces. Experiențele arată că animalele hrănite cu squalen marcat sintetizează colesterolul de 50 ori mai mult decât din acetat marcat.

În privința procesului biosintezei colesterolului sînt concludente cercetările lui M. G. Krutzman și M. V. Baying care arată că în fazele precoce ale alimentației animalelor cu colesterină (chiar după 3 zile) are loc o inhibiție importantă a sintezei colesterolului în organele cercetate. Inhibiția acestui proces se intensifică prin alimentarea ulterioară cu colesterină și rămîne la un nivel foarte scăzut pînă la sfîrșitul experimentului. Scăderea sintezei colesterolului pe modelul experimental reprezintă o modificare precoce, constantă și rezistentă, strîns legată de toate perioadele dezvoltării ateromatozei experimentale.

Modificările menționate în privința colesterolului pot fi util corelate cu variațiile complexilor lipido-proteici constatate în ateromatoză, fără a avea însă date exacte asupra proprietăților fracțiunilor esterilor colesterolici ai beta-lipoproteidelor interesate în etiopatogenia aterosclerozei sau a enzimelor care participă în aceste procese.

2. Rolul enzimelor piridoxal-foسفاتice

Lucrările lui Birch și Guörgu (1936) atrag atenția asupra faptului că șobolanii în stare de avitaminoză B₆ manifestă simptomele acrodiniei similare cu cele observate de Burr și Burr (1929—1932) prin regim deficitar în acizi grași nesaturați, indicînd astfel rolul vitaminei B₆ în metabolismul acizilor grași nesaturați.

Pe de altă parte, studierea paralelă a hipertensiunii arteriale și aterosclerozei atrag atenția asupra unor alterări renale și carenței în vitamină B₆ care manifestă, la unele specii de animale, tulburări asemănătoare. Judecînd sub aspectul mecanismului enzimatic, coenzimele cu vitamina B₆ se ımpun în anumite scheme de acțiune derivate din interpretarea datelor clinice și experimentale ale metabolismului acizilor grași. Este posibil ca o deficiență condiționată de carența vitaminei B₆ să afecteze nu numai enzimele implicate în metabolismul proteic și hipertonie, ci să inițieze și leziuni arteriale în care apoi se depune colesterolul. Sînt utile în explicarea rolului acestei vitamine și constatările că deficitul de piridoxal (Olson, Martindale) produce hipertonie cronică la șoarecii tineri, similară cu cea obținută prin administrare, de deoxipiridoxină (antivitamină B₆) și pe de altă parte că la maimuțe în stare de carență în B₆ leziunile întîmei sînt asemănătoare leziunilor precoce din ateroscleroză. De altfel, pentru producerea experimentală a aterosclerozei la aceste animale este necesară, atît carența în vitamina B₆, cit și alimentarea colesterolică. Explicarea acestor fenomene nu se poate face prin participarea directă a vitaminei B₆ și a enzimelor ce o conțin în metabolismul colesterolului, dar poate fi pus în corelație cu metabolismul acizilor grași.

Cu privire la acizii grași, se cunoaște din literatură că cei saturați — liberi sau sub forma diferitelor grăsimi alimentare — favorizează instalarea leziunilor ateromatoase, în timp ce acizii grași nesaturați cu un număr mai mare de duble legături protejează omul și animalele de leziunile ateromatoase. Atenția s-a fixat asupra „acizilor grași esențiali” cu 3—4 sau mai multe duble legături și în special asupra acidului linoleic și arachidonic.

Se semnalează astfel faptul că 2 g acid lipoic anihilează efectul hipercolesterolic a 1 g acid stearic. Datele sînt în concordanță atît cu cercetările epidemiologice care dovedesc că în țările în care se consumă ulei de soia, bogat în acizi grași politerici, procentul aterosclerozei este redus, cit și cu cercetările experimentale care dovedesc corelații între colesterol și acizi grași esențiali, la diferitele specii de animale, de ex. la șoareci, unde carența în acizi grași esențiali este urmată de creșterea colesterolului și depozitarea colesterolului în ficat.

În privința rolului biochimic al vitaminei B₆, cercetările au arătat că aceasta este necesară sub formă de enzimă în sinteza acizilor grași esențiali cu un număr mare de duble legături (patru pînă la șase) din acizii grași cu 1-2 duble legături. Se consideră în acest sens formarea unui complex între piridoxal sau piridoxamină și acetil-CoA de tipul bazelor Schiff cunoscute în modelele piridoxal-enzimelor. Datorită acestui complex s-ar activa gruparea metil a acetyl-CoA inducînd o încărcare electronegativă atomului de carbon, ceea ce ar favoriza condensarea cu gruparea carbonilică relativ pozitivă a acil-CoA și deci lungirea lanțului acidului gras. Snell emite părerea că vitamina B₆ în calitate de coenzimă necesită pentru activarea sa un metal. Apare astfel problema intervenției unor oligoelemente în metabolismul lipidic. Literatura menționează în acest sens exemplul cromului și manganului cu o puternică acțiune de stimulare a sintezei colesterolului și acizilor grași la nivelul ficatului sau a vanadiului care are o acțiune contrară, grăbind procesul nesaturării acizilor grași și oxidarea dublelor legături ale acestora.

Participarea cuprului atît în activitatea acid gras-CoA-dehidrogenazelor, factori importanți în ciclul metabolic al biosintezei și degradării acizilor grași după Lynen, cit și în constituția altor enzime (tirozinază, lacază), în lanțul respirator celular unde apare ca metal activ al citocromului „a” cu funcție de citocromoxidază sau în unele proteine cu rol de transportor de oxigen (hemocianine), ne-a determinat să urmărim variațiile acestui oligoelement la animalele cu ateromatoză experimentală și comparativ, la bolnavii cu ateromatoză, diabet, și ateromatoză asociată cu diabet.

În cercetările noastre cuprul apare ca un element care prezintă modificări foarte importante: crește în toate organele studiate la animalele cu ateromatoză experimentală, iar în plasmă manifestă o creștere nesemnificativă, similară cu a martorilor la 45 zile, urmat de o scădere foarte pronunțată la 100 zile, atunci cînd procesele biochimice alterate sînt complet instalate. Pe plan clinic scăderea este semnificativă la bolnavii cu ateromatoză și ateromatoză cu diabet, în comparație cu valorile martorilor și diabet.

Alterările caracteristice ateromatozei semnalate prin experiențele noastre, permit instituirea unui test de laborator clinic diferențial între ateromatoză și alte boli. De asemenea poate fi util în explicarea mecanismului de acțiune al unor medicamente.

Informații prețioase apar prin utilizarea unor agenți chelatanți. Astfel EDTA este un bun agent colesterolic la animale și om. Deoarece EDTA nu este metabolizat în organism și difuzează repede, efectul de micșorare al depozitării colesterolului la nivelul ficatului este pus în legătură cu modificarea unor microelemente. Ca urmare și-a făcut loc ipoteza că în ficatul uman un metal, de ex. cromul, ar stimula formarea colesterolului, iar alt metal, cuprul, ar inhiba catabolismul grăsimilor. EDTA complexează aceste metale, permițînd astfel ca sinteza să coboare de la un nivel accelerat la unul normal, iar catabolismul, scăzut, să revină la normal.

Cercetările noastre, arătînd creșterea cuprului în diferite organe, inclusiv ficatul, la iepurii cu ateromatoză experimentală, se integrează, astfel în problema complexă a elucidării rolului microelementelor în patogenia ateromatozei, problemă pe care o avem în studiu.

Menționăm că în privința nichelului utilizat în laborator și industrie drept catalizator în procesul hidrogenării acizilor grași nesaturați (uleiuri), existînd posibilitatea de a rămîne sub formă de urme în produsul obținut (de ex. margarină), se emite ipoteza că ar putea influența prin efectul său biocatalitic procesele normale ale metabolismului lipidic. Într-o serie de cercetări am utilizat Ni-Raney pentru obținerea unei grăsimi hidrogenate cu indice scăzut de iod, plecînd de la uleiul comestibil și care ne-a dat rezultate bune în producerea ateromatozei colesterolice la iepuri.

M. Bavina în darea de seamă asupra simpozionului cu tema „Ultimele realizări în problema aterosclerozei” ținut la Leningrad în 1960, se referă la influența favorabilă a vitaminei B₆, administrată parenteral, care produce o reducere a nivelului colesterolului din sânge, alită la doze mici, cit și printr-un tratament mai îndelungat, cu observația însă că acest efect este de scurtă durată. Tot, pe plan clinic este semnalat în literatură faptul că vitamina B₆ în doze mari normalizează funcțiunile cerebrale cu o îmbunătățire a structurii neuronului sau a conexiunilor intraneurale.

Datorită tulburărilor sistemelor enzimatică cu 5-oxitriptofan, de ex. a 5-oxitriptofan-decarboxilazei care transformă 5-oxitriptofanul în 5-oxitriptamină (serotonină), în carența vitaminei B₆ acest proces este scăzut și ca urmare a scăderii sintezei serotoninei apar tulburări epileptiforme.

În legătură cu enzimele interesate în acest metabolism, cercetările noastre semnalează o sporire a activității triptofan-oxidazei care transformă triptofanul în 5-oxitriptofan, în ficatul și rinichiul iepurilor cu ateromatoză experimentală, fără a putea însă înregistra modificări concludente în activitatea triptofan-sintetazei.

Enzimele proteolitice

Asupra metabolismului proteic sînt semnalate modificări în ateromatoza experimentală și clinică de ex. scăderea sintezei proteice în organe și țesuturi, activarea proceselor de degradare și modificarea fracțiunilor proteice ale sîngelui cu scăderea concentrației albuminelor și creșterea beta- și gamma-globulinelor. De asemenea se observă modificări ale acizilor nucleici în relație cu infarctul cardiac. S. Gero presupune că agregatele macromoleculare lipidice cu colesterol, circulante în sânge, formează în intima vaselor un film care micșorează oxigenarea, cu repercusiuni asupra edificării și degradării polimerilor mucoproteici, avînd ca rezultat o sporire a mucopolizaharidelor și pe acest substrat modificat s-ar depune subsidiar lipidele. Cercetările menționate sînt în acord cu constatările lui Krompencher, care pe baze biologice, arată că lipsa oxigenului poate fi cauza sporirii mucopolizaharidelor.

Urmărind sinteza proteinelor cu metionină marcată cu S radioactiv, M. G. Kriřman și M. V. Bavina constată o intensificare importantă a sintezei proteinelor din sânge, corticosuprarenale, mușchi și inimă la animalele cu o durată mai scurtă de alimentare, apoi prin prelungirea alimentării se înregistrează o diminuare, observîndu-se final în locul stimulării o inhibare a sintezei proteice. Înlocuirea stimulării sintezei prin inhibiție apare prima dată la nivelul corticosuprarenalelor și cel mai tîrziu în sânge. Pe baza acestor date se poate considera că modificările semnalate sînt o componentă a reacției compensatorii a organismului, care asigură într-un anumit interval de timp normalizarea proceselor metabolice tulburate în cursul acestei afecțiuni.

Cercetările noastre prin metode chimice au arătat în privința azotului total manifestări similare, cu înregistrarea scăderii față de martori la 45 și 100 zile.

Bavina și Kriřman urmăresc în același cadru procesele de autoliză și proteoliză, constatînd că procesele de proteoliză din aorta animalelor normale sînt mai scăzute decît la animalele ateromatoase. La nivelul ficatului, normal autoliza și proteoliza sînt destul de accentuate, dar mai scăzute decît la animalele ateromatoase. În mușchi diferența între animalele ateromatoase și martori este foarte mică. Autorii emit ipoteza foarte interesantă că în ateromatoză are loc formarea unor complexe de tipul lipido-proteic între colesterol și enzimele proteolitice, care au ca rezultat schimbarea activității lor.

M. V. Bavina și A. S. Alekseeva prezintă modificările activității enzimatică în ateromatoza colesteroalică experimentală. Ei constată că intensitatea absorbției oxigenului de către țesutul hepatic la iepuri cu ateromatoză în prezența acidului succinic și glutamic este mai scăzută la animalele de control, în schimb în probele cu amoniac și acid piruvic crește substanțial azotul amino-acid în secțiunile iepurilor ateromatoși față de martori. Modificările activității diferitelor sisteme enzimatică în ateromatoză par a nu fi condiționate de prezența în exces a diferitelor combinații ale colesterolului din organism, ci mai curînd de fixarea fermenților și a inhibitorilor acestora de către colesterol, rezultînd astfel inhibarea unor sisteme enzimatică și activarea altora. Autorii explică

astfel rezultatele lor cu privire la scăderea activității unor fermenți oxidativi concomitent cu activarea aminării reductive și a fermenților proteolitici.

Pe plan enzimatic, noi am urmărit activitatea histaminazei în diferite organe, constatând o creștere a acesteia în inimă și creier la animalele cu ateromatoză. Aceste cercetări vin în sprijinul unor date care iau în considerare factorul alergic în ateromatoză, fiind cunoscută experimental producerea de edeme ale întimei în intoxicațiile cu histamină.

— În legătură cu metabolismul proteic menționăm și cercetările noastre care arată efectul favorabil al hidrolizatelor de proteine (casamină) asupra ateromatozei. Experimentele au fost efectuate cu P^{32} constatând o scădere la animalele ateromatoase a repartizării acestui element în diferitele organe studiate (ficat, rinichi, inimă, aortă, creier). În urma administrării hidrolizatului proteic apare tendința la normalizare atît în privința repartizării fosforului radioactiv cît și în sensul ameliorării indicatorilor biochimici clasici (colesterolemie, lipemie). Datele pot fi valorificate în intricarea factorului alimentar în producerea ateromatozei și în terapeutică.

4. Procesul coagulării singelui

În cadrul acestui proces se știe că heparina în doze mari scade colesterolemia, iar în doze mici diminuează beta-lipoproteidele și complexele moleculare lipoproteice (Goffman St.) caracteristice ateromatozei, aparînd astfel indicația heparinei în tratamentul aterosclerozei. Pe de altă parte s-a presupus că hiperlipemia postprandială alterează procesul de coagulare. Rolul heparinei s-ar manifesta prin formarea unui factor antilipemic „factor de clareiere” care limpezește în vitro și vivo serul lipemic, producînd o desfacere a chilomicronilor și care din punct de vedere biochimic ar fi o lipază specifică ce desface trigliceridele lipoproteice, sau în general, ar avea un efect asupra creșterii activității esterazice.

Datele asupra importanței coagulării în procesul instalării ateromatozei sînt contradictorii, dar se conturează tendința explicării efectului ateromatozei al modificării metabolismului lipidic nu atît prin intensificarea coagulării singelui, cît prin încetinirea procesului de fibrinoliză. Cercetările lui Greig arată că lipidele inhibează fibrinoliza în vitro și vivo și astfel încetinirea acestor procese ar face legătura între dislipemie și depunerea de fibrină în intima vaselor mari, cu apariția leziunilor ateromatoase. Cercetări în scopul lămuririi acestor procese sînt prezentate de Moga, Baci și col., care arată că activitatea fibrinolitica diminuează în plasma bolnavilor de ateromatoză se datorește creșterii inhibitorilor plasminei, stare care apare din primele faze și coincide în mare cu tulburările dislipidemice. Hipercoagulabilitatea singelui reprezintă doar un mecanism accesoriu, de tranziție, în producerea ateromatozei, sumîndu-se proceselor de inhibare a fibrinolizei. Intervenția terapeutică asupra inhibitorilor plasminei ar putea constitui în practică un procedeu util în tratamentul aterosclerozei.

5. Rolul elastazei în ateromatoză

Baló și Banga arată prezența în pancreasul uman și animal a unei enzime diferite de fermenții proteolitici cunoscuți (tripsină și chimotripsină), care poate hidroliza fibrele elastice vasculare și căreia i s-a dat numele de „elastază”. Această enzimă a început să fie studiată în legătură cu ateromatoza, fiind cunoscut faptul că în această stare există o infiltrație cu lipide a țesuturilor alcătuite din structuri fibro-elastice. Elastaza nu a putut fi pusă în evidență în stare activă în sînge, unde de altfel ar produce distrugerea peretilor arteriali care conțin țesut elastic. Inactivarea enzimei s-ar datora în mod normal unui inhibitor izolat de asemenea de cercetătorii citați. În legătură cu ateroscleroza, Baló și Banga publică date care demonstrează că la persoanele decedate cu această boală, activitatea elastazei este extrem de scăzută, iar în 50% din cazuri lipsește complet. În privința inhibitorului elastazei autorii presupun o corelație cu colesterolul, în sensul că o creștere a colesterolemiei scade nivelul sistemului enzimatic.

A. S. Alekseeva în scopul elucidării modificărilor distrofice premergătoare ale peretilor arteriali în apariția procesului aterosclerotic, studiază comportarea inhibitorului elastazei în cursul aterosclerozei vasculare provocate prin hrănirea iepurilor cu colesterină

sau prin perturbarea echilibrului acido-bazic. Autoarea constată în cazul ambelor metode de producere a aterosclerozei la iepuri o scădere a concentrației inhibitorului elastazei, cu anumite particularități diferențiale. În primele 40 zile de alimentație cu colesterol se produce o scădere pronunțată a inhibitorilor fără să se observe modificări importante ale coeșterinei, iar în perioada următoare, însoțită de hipercolesterolemie, nu se poate obține o imagine reală asupra inhibitorului elastazei, deoarece concentrația excesivă de colesterol sanguin exercită ea însăși o activitate inhibitorie. Pe modelul aterosclerozei experimentale provocate prin perturbarea echilibrului acido-bazic, chiar din primele zile de experiență se produce o scădere a inhibitorului elastazei, fără să apară concomitent modificări pronunțate ale colesterolului sanguin, fază care este însoțită de apariția aterosclerozei, deși coeșterolemia este puțin modificată.

Obținerea elastazei în stare pură și pe scară industrială permite aplicarea ei în scop terapeutic experimental, dovodind un rol protector față de instalarea ateromatoozei alimentare, precum și în alte domenii, ca de ex. ulceratii ale pielii și abcese pulmonare.

6. Cercetări histochemice asupra enzimelor din pereții vasculari și modificarea unor enzime în aortă

Deși structura enzimatică este un indicator al activității metabolice a organelor și caracteristicilor acestora, totuși nu s-a acordat o atenție deosebită bolilor vasculare. Cercetările au fost efectuate mai ales în legătură cu enzimile interesate în metabolismul lipidic în ateroscleroza umană și experimentală. În această privință Z. Lojda și T. Zemplényi arată că fosfatasa alcalină, care nu se găsește decît în concentrații mici în endotelul unor vasa-vasorum, apare crescută în plăcile ateromatooze din endotelul vaselor nou formate și în membrana unor macrofagi. O puternică activitate a acestei enzime a fost demonstrată acolo unde tunica medie este calcificată.

Fosfatasa acidă arată de asemenea o creștere marcată în cursul aterogenezei. Ea este prezentă în cantități mai importante în endotelul proliferant al aortei ateromatooze, cit și în macrofagi, plăci și celulelor intermediare, dar activitatea sa este redusă în plăcile fibroase. Rezultatele relatate de autori sînt mai puțin semnificative în privința aminopolipeptidazelor.

Cercetările în privința activității unor enzime în aortă, mai arată modificări importante în sensul scăderii hexochinazelor, lipsa adenilprofosfatazei și a anhidrazei carbonice sau scăderea cu vîrsta a activității lipolitice a vaselor, proces accentuat în ateromatooză.

7. Enzimile în diagnosticul ateromatoozei

Wroblewski, Dewar, Baron și alți cercetători arată o creștere a transaminazelor glutamico-oxalacetice în primele zile după infarct, cu maximum la 48 ore și revenirea la valorile inițiale după 5-6 zile. G. A. Raevskaia și T. Sores găsesc că în primele 5-12 ore după apariția infarctului aldolazele sunt normale, după 24 ore este crescută cu 75-150% la toți bolnavii, iar după 3-5 zile apare tendința la revenire. Procesele menționate sînt explicate prin pătrunderea acestor enzime în sine din celulele necrozate și nu pot avea un rol diagnostic precoce, deoarece modificările apar numai după instalarea unor simptome grave (infarct) ușor de recunoscut clinic.

Privind critic datele din literatură referitoare la rolul enzimelor în ateromatooză, se poate vedea că s-au căutat legăturile ce există între enzime și modificările tisulare și umorale implicate în etiopatogenia bolii, în diagnostic și în diferențierea de alte boli cardio-vasculare, precum și pentru utilizarea terapeutică a preparatelor enzimatiche.

Noi am studiat unele enzime încă necercetate în ateromatooză și ne-am propus două noi obiective:

— identificarea altă a modificărilor enzimatiche comune cit și a celor specifice (diferențiale) între ateromatooză și alte boli cu care prezintă incidență (de ex. diabet) în scopul punerii în evidență a unor leziuni biochimice comune și diferențiale între aceste boli;

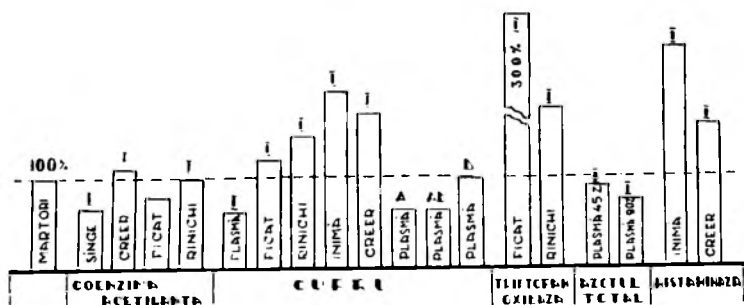


Fig. nr. 1. - Modificările umorale și tisulare observate de noi la animalele cu ateromatoză (I), bolnavii cu ateromatoză (A), bolnavii cu diabet (D) și ateromatoză diabet (B) față de martori (100%).

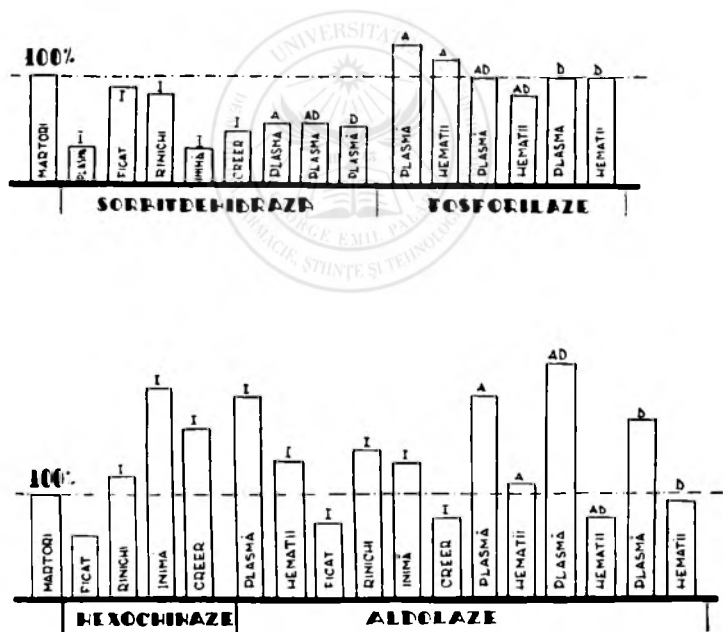


Fig. nr. 2. - Modificările umorale și tisulare observate de noi la animalele cu ateromatoză (I), bolnavii cu ateromatoză (A), bolnavii cu diabet (D) și ateromatoză diabet (D) față de martori (100%).

— utilizarea testelor de modificare a activității enzimactice în sprijinul tratamentului, în sensul fixării punctelor de intervenție a diferitelor mijloace de tratament (dietă, medicamente etc.).

În figura nr. 1 sînt reprezentate modificările constatate de noi în privința echipamentului enzimatic umoral și tisular.

După cum se vede:

a) O importanță alterare suferă sorbitdehidraza, care apare foarte scăzută în plasmă și toate organele studiate (ficat, rinichi, inimă, creier). Această diminuare generală a sorbitdehidrazei atrage atenția asupra acestei enzime, utilizată de obicei în diagnosticul dereglării hepatice. În alte cercetări în legătură cu Clinica medicală nr. 1 din Cluj (acad. prof. A. Moga), se constată o scădere semnificativă atât la bolnavii cu ateromatoză, cât și la diabetici, sau la cei care prezintă aceste boli în asociere, arătînd un fond lezional enzimatic comun. Aceste determinări pot servi la stabilirea diagnosticului de laborator clinic și la efectuarea intervenției terapeutice.

b) Hexochinazele apar crescute în rinichi, inimă și creier, și scăzute în ficat, ceea ce indică modificări enzimactice specifice diferitelor organe.

c) Aldolazele manifestă o modificare asemănătoare cu cea a hexochinazelor (cu excepția creierului). Se observă creșterea în plasmă la toate grupele (ateromatoși, diabetici și ateromatoși cu diabet) maximul înregistrîndu-se la cei cu boala asociată, valorile fiind inversate în hematii. Datele din literatură înregistrează modificările acestei enzime în infarctul miocardic. Modificările înregistrate de noi permit, pe plan clinic, sesizarea modificărilor mai accentuate în asocierea ateromatoză-diabet în raport cu bolnavii numai cu ateromatoză sau diabet și martori, ceea ce vine în corelație cu complicațiile biochimice ale bolii asociate.

d) Fosforilazele urmărite sub aspectul sintezei glicogenului apar crescute la bolnavii cu ateromatoză atât în plasmă, unde creșterea este mai marcată, cât și în hematii, față de martorii și diabeticii indicînd o leziune biochimică diferențială.

În concepția modernă de boală, care este văzută ca o leziune biochimică asupra sistemelor enzimactice ce catalizează diferitele metabolisme, leziune care se traduce prin variații în calitatea și cantitatea metaboliților produși, aparînd deci ca o leziune moleculară, studiul enzimelor în ateromatoză în corelație cu factorii neuro-endocrini credem că poate servi pentru elucidarea etiopatogeniei acestei boli. Aceste studii complexe implică și cercetarea unor oligoelemente, fapt pe care ni-l indică situația ce o ocupă cuprul.

Sosit la redacție: la 3 ianuarie 1962.

Bibliografia la autori.