

ANDRZEJ LEDWOŻYW, ADAM KĄDZIOLKA

Zmiany strukturalne komórek mięśni gładkich tętnic w przebiegu miażdżycy

Zakład Patofizjologii Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Stwierdzono, że komórki mięśni gładkich mają istotne znaczenie w fizjologicznych i patologicznych reakcjach zachodzących w ścianie naczynia krwionośnego (4, 48).

Rozrost błony wewnętrznej tętnic może być wynikiem zwiększenia się ilości istoty podstawowej tkanki łącznej, lub rozmiarów i liczby komórek. Liczba komórek określana jest równowagą między powstawaniem nowych komórek przez rozmnażanie i wchodzenie do błony wewnętrznej a ich ubytkiem w wyniku martwicy lub opuszczania tej warstwy (63). Udział proliferujących komórek w procesie przerostu błony wewnętrznej jest podstawowym założeniem hipotezy „odpowiedzi na uszkodzenie” patogenezy miażdżycy, zaproponowanej przez Rossa i Glomseta (50, 51). Jak dotąd, proliferację komórek badano głównie przy użyciu technik morfometrycznych i znakowania radioaktywnymi prekursorami DNA.

Formy mitotyczne obserwowano w doświadczalnej miażdżycy w komórkach błony wewnętrznej w czasie rozwoju zmian patologicznych, a także w już rozwiniętych zmianach miażdżycowych (16, 39). Główną niedogodnością metody liczenia form mitotycznych celem określenia intensywności proliferacji komórek, jest bardzo mała liczba komórek odbywających mitozę w tym samym czasie. Podanie kolchicyny hamuje mitozę w stadium metafazy i umożliwia obserwację większej liczby komórek odbywających podział. Kolchicyna jest jednak wysoce toksyczna i wywołuje u zwierzęcia poważne zaburzenia ogólne. Bardziej fizjologicznym sposobem badania proliferacji komórek jest znakowanie DNA tymidyną znakowaną trytem (^3H -TdR) (34). Znakowane komórki można wykryć na podstawie stopnia zaczernienia kliszy fotograficznej przyłożonej do skrawków histologicznych (69). Używano też liczników scyntylacyjnych do pomiaru szybkości wbudowywania ^3H -TdR w ścianę naczynia (21). Używane izotopy mają długi okres półtrwania (dla ^3H wynosi on 12,26 lat) i z tego powodu stosować je można tylko u zwierząt doświadczalnych lub w hodowlach komórek *in vitro* (43).

Wbudowywanie ^3H -TdR zachodzi na początku fazy S cyklu komórkowego (synteza DNA). Faza ta w komórkach mięśni gładkich naczyń trwa 8–12 godzin (64). Większość komórek kontynuuje mitozę, dając w rezultacie dwie komórki potomne. W tkankach cykle komórkowe są asynchroniczne i jednorazowe wpro-

wadzenie ^3H -TdR znakuje wszystkie komórki będące w momencie iniekcji w fazie S, podczas gdy inne, będące w innych fazach cyklu (nie syntetyzujące DNA) pozostają nieznakowane. Intensywność proliferacji często wyraża się stosunkiem komórek znakowanych ^3H -TdR do komórek nieznakowanych. Stosunek ten oblicza się w procentach i określa jako wskaźnik znakowania.

Wskaźnik ten w błonie środkowej aorty królika w warunkach normalnych jest bardzo niski, poniżej 1 : 1000 (0,1%) (66), jak to oznaczono na podstawie jednorazowej infuzji ^3H -TdR. Po infuzji powtórnej po 7 godzinach wskaźnik ten wynosił 0,16% (59). Dla porównania, komórki śródbłonna posiadające szybki obrót charakteryzują się wskaźnikiem w granicach 15% (40), a w niektórych przypadkach może on sięgać 27% (38). Inne narządy zbudowane z mięśni gładkich mają także wyższy wskaźnik znakowania niż mięśniówka gładka naczyń (53), jest on jednak znacznie niższy niż wskaźnik dla komórek śródbłonna.

Uszkodzenie błony wewnętrznej i środkowej naczynia balonikiem kateteru lub szwem chirurgicznym wywołuje regeneracyjną odpowiedź ze strony mięśniówki gładkiej i wskaźnik znakowania osiąga 30% (66). W przypadku podania ^3H -TdR na 3 godziny przed zabiciem zwierzęcia, w błonie środkowej znakowanych zostaje 40–50% komórek (13).

Całkowite usunięcie śródbłonna w badaniach doświadczalnych uzyskuje się za pomocą kateteru z balonikiem (2), lub za pomocą osuszania powietrzem (15). Oba sposoby uszkodzeń powodują też pewne nieznaczne uszkodzenie komórek mięśni gładkich (13). Bezpośrednio po uszkodzeniu następuje faza odnowy trwająca 1–2 dni, w czasie której obserwuje się bardzo niewielką zdolność wbudowywania znakowanej tymidyny przez komórki (21). W tym czasie następuje też reorientacja ich metabolizmu, co wydaje się być zjawiskiem zmiennym dla następowej proliferacji (21). Sądzi się, że faza opóźnienia, w czasie której nie zachodzi synteza DNA, nie jest spowodowana brakiem mitogenu w ścianie naczynia, ponieważ degranulacja i uwalnianie płytkowego czynnika wzrostu (PDGF, platelet-derived growth factor), silnego mitogenu dla komórek mięśni gładkich, zachodzi w czasie pierwszej godziny po urazie (21, 24).

Faza odnowy rozpoczyna się gwałtownym wzrostem ilości komórek znakowanych $^3\text{H-TdR}$. Niektórzy autorzy dostrzegli wyższy poziom znakowania w wewnętrznej warstwie błony środkowej, co zgodne jest z wyższym stężeniem czynników wzrostu (GF, growth factors) przenikających z osocza do warstw najbliższych światłu naczyń (13). Największą liczbę znakowanych komórek błony środkowej stwierdzono w 2—4 dni po uszkodzeniu (13, 66), kiedy to wartości wskaźnika znakowania były ponad 100-krotnie wyższe niż w naczyniu kontrolnym. Najwyższa aktywność proliferacyjna w błonie środkowej występuje w czasie migracji komórek do błony wewnętrznej. Najwyższy wskaźnik znakowania stwierdzono w 4 dniu po uszkodzeniu, a w niektórych doświadczeniach jego wysoka wartość utrzymywała się przez 14 dni (13).

Powrót komórek błony środkowej do ich normalnego stanu niskiej proliferacji następował w ciągu 2—3 tygodni po uszkodzeniu. Zjawisko to może trwać dłużej w błonie wewnętrznej, gdzie wysoki współczynnik znakowania (50 razy wyższy niż w kontroli) obserwowano do 12 tygodni po uszkodzeniu tętnicy szyjnej szczura kateterem z balonikiem (13). Przeciwnie, Goldberg i wsp. stwierdzili, że wbudowywanie $^3\text{H-TdR}$ powraca w błonie środkowej aorty królika do poziomu wyjściowego po 1—2 miesiącach (21). Różnica ta może być spowodowana swoistością gatunkową i efektem szybszej odnowy śródbłonna aorty królika.

Zmiany morfologiczne zachodzące wraz z wiekiem w dużych naczyniach człowieka i zwierząt, polegają w pierwszym rzędzie na wzroście ilości tkanki podśródbłonkowej. Jest rzeczą znaną, że wiek jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia miażdżycy. Porównywano szybkość proliferacji komórek mięśni gładkich u młodych i starych szczurów po uszkodzeniu tętnicy szyjnej balonikiem kateteru (62). Stwierdzono większą i dłużej utrzymującą się zdolność proliferacyjną komórek mięśni gładkich błony wewnętrznej u starych szczurów. Reakcja ta obejmowała w obu grupach zwierząt 24-godziną fazę opóźnienia z następnym szybkim wzrostem wbudowywania $^3\text{H-TdR}$, który osiągał maksimum po 48 godzinach i u młodych szczurów obniżał się po 96 godzinach. Odpowiedź u starych szczurów była wyższa i utrzymywała się po 96 godzinach nadal na wysokim poziomie, co wykazano wzrostem liczby komórek z jądrami znakowanymi $^3\text{H-TdR}$ w błonie wewnętrznej.

Aorta piersiowa wykazuje większą skłonność do wbudowywania $^3\text{H-TdR}$ po uszkodzeniu śródbłonna, niż aorta brzuszna, co może mieć wpływ na różny kształt płytek miażdżycowych znajdujących w różnych miejscach drzewa tętniczego (21). Kolejno powtarzane urazy aorty brzusznej wywołują odpowiedź proliferacyjną nie tylko w tym miejscu, lecz

także w aorcie piersiowej, której nie uszkadzano. Sugeruje się, że mogą tu odgrywać rolę czynniki humoralne.

Obecność lub brak śródbłonna ma także znaczenie w kontroli rozrostu komórek mięśni gładkich błony środkowej i wewnętrznej. Stopień nasilenia tego rozrostu w aorcie szczurów po uszkodzeniu kateterem zależy też od odległości od najbliższego miejsca z nieuszkodzonym śródbłonkiem (26). Wzrost komórek mięśni gładkich jest mniejszy w tych obszarach, które pierwsze ulegają odnowie. Jeżeli śródbłonek zostanie zniszczony na dużym obszarze naczyń i jego odnowa nie nastąpi w ciągu 2 tygodni, powierzchnia od strony światła naczyń pokrywa się komórkami mięśni gładkich. Hamujący efekt śródbłonna na wzrost komórek mięśni gładkich może polegać na efekcie bariery przepuszczalności dla mitogenów pochodzących z krwi, lub na stymulacji wytwarzania inhibitorów wzrostu przez komórki śródbłonna (13). Stwierdzono, że *in vitro* komórki śródbłonna produkują podobny do heparyny inhibitor wzrostu komórek mięśni gładkich (5).

Obumieranie komórek posiada także ważne znaczenie dla rozplemienia błony wewnętrznej. Badania nad stymulacją wzrostu w rozwoju miażdżycy w komórkach aorty świni wykazały, że 40% komórek budujących błonę wewnętrzną zamiera w ciągu 60 dni (64). Ten odsetek nie zmienia się pod wpływem hiperlipidemii, chociaż liczba komórek wbudowujących $^3\text{H-TdR}$ w swój DNA wzrasta u świń z hiperlipidemią. Pula proliferacyjna komórek u tych zwierząt jest większa niż u świń normolipemicznych. Wynika stąd, że długość cyklu komórkowego jest mniejsza u zwierząt z hiperlipidemią.

Poliploidalność komórek mięśni gładkich naczyń (20, 45) powoduje, że nie wszystkie komórki znakowane $^3\text{H-TdR}$ kontynuują cykl komórkowy i tworzą ostatecznie 2 diploidalne komórki potomne (1). Wbudowanie znakowanej tymidyny może następować w czasie zmiany z diploidalnej zawartości DNA w poliploidalną. Stwierdzono, że nie ma związku między niższą zawartością DNA w błonie wewnętrznej w porównaniu z błoną środkową a występowaniem mniejszej liczby komórek tetraploidalnych (1). Tak więc wbudowywanie $^3\text{H-TdR}$ wskazuje na proliferację prowadzącą do powstania większej liczby komórek diploidalnych niż poliploidalnych. Przeciwnie, ilość komórek poliploidalnych w aorcie szczura wzrasta w przypadkach nadciśnienia (45).

Wpływ migracji komórek na tworzenie się zgrubienia błony wewnętrznej wykazało wielu autorów (25, 55). W uszkodzonej balonikiem kateteru tętnicy szyjnej szczura wykazano obecność znacznej liczby nieznakowanych komórek mięśni gładkich w błonie wewnętrznej po podaniu $^3\text{H-TdR}$. Wskazuje to, że komórki te przywędrowały z innych miejsc, nie powstały zaś w wyniku proliferacji, ponieważ przy

podziale komórek nastąpiłoby wbudowywanie $^3\text{H-TdR}$ w czasie syntezy DNA i w rezultacie znakowanie jąder. Po określeniu liczby komórek znakowanych i nieznakowanych, obliczono na podstawie ustalonego czasu powstawania komórek mięśniowych, że tylko połowa komórek przybyłych z błony środkowej uległa podziałowi po 2 tygodniach od chwili uszkodzenia.

Rozrost błony wewnętrznej po uszkodzeniu w wyniku napływu do niej komórek i ich proliferacji należy do zjawisk niespotykanych w prawidłowej ścianie naczynia.

Proliferacja i migracja komórek mięśni gładkich naczyń *in vitro* może być stymulowana przez czynniki wzrostu pochodzące z różnych źródeł. Płytkowy czynnik wzrostu jest silnym mitogenem (52) i chemoatraktantem (23). Podobne czynniki wydzielane są także przez komórki śródbłonna (14), makrofagi (37, 58) i komórki mięśni gładkich (57). Komórki te wydzielają też cały szereg innych mitogenów (54). Osocze może także zawierać czynniki mitogenne, gdyż badania *in vitro* wykazały, że osocze chorych na cukrzycę i chorych z hiperlipidemią pobudza rozplętkowanie komórek mięśni gładkich (35). Komórki mięśni gładkich wydzielają też czynnik stymulujący wzrost, odmienny od płytkowego czynnika wzrostu (61). Czynniki te mogą być uwalniane w czasie martwicy komórek, częstego zjawiska w zmianach miażdżycowych.

Wszystkie te źródła mitogenów mogą działać w czasie histogenezy płytki miażdżycowej (49). Czynniki wzrostu otrzymane z hodowli komórkowych mogą także stymulować proliferację komórek mięśni gładkich charakterystyczną dla bujania błony wewnętrznej w aterogenezie.

Komórki uzyskane ze zmiany miażdżycowej aorty królika hodowane *in vitro* proliferują dużo szybciej niż komórki z niezmienną błoną środkową (46). Nie ma pewności, czy jest to wzmożona odpowiedź na działanie czynników wzrostu, czy wzmożenie autokrynowej stymulacji proliferacji komórek ogniska miażdżycowego. Różnica w odpowiedzi świadczy jednak, że istnieje pewna heterogenność w populacji komórek mięśni gładkich.

Wykazano, że komórki mięśni gładkich są zdolne do znacznych zmian morfologicznych. Wiele ze zjawisk charakterystycznych dla komórek błony wewnętrznej w czasie jej rozplętkowania, można także obserwować w czasie normalnego rozwoju i starzenia się komórek mięśni gładkich błony środkowej tętnic (8). Wczesniejsze badania nad rozwojem naczyń krwionośnych były ograniczone brakiem pełnej charakterystyki komórek biorących udział w budowie ściany naczynia. Przykładem tego mogą być doświadczenia nad wrastaniem naczyń do komory szklanej implantowanej w ucho królika, gdzie śródbłonkowe wypustki wrastają do komory, zaś podłużnie ułożone komórki tworzącej tkanki łącznej ulegają transformacji

w określone ułożone warstwy komórek obdarzonych zdolnością skurczu (10, 11). Komórki te nie zostały jednak scharakteryzowane przy użyciu mikroskopii elektronowej (38).

Badania elektronowomikroskopowe naczyń embrionalnych pozwoliły na zidentyfikowanie rurek śródbłonkowych, które następnie zostają otoczone nieodróżnionymi komórkami mezenchymalnymi. Komórki te zawierają duże ilości organelli syntetyzujących, mało natomiast filamentów cytoplazmatycznych (22). Tworzeniu się warstwy komórek mezenchymalnych towarzyszy powstawanie elastyny, zaś komórki te przybierają postać charakterystyczną dla komórek mięśni gładkich: w warstwie leżącej bezpośrednio pod błoną komórkową tworzą się wiązki filamentów, powstają ciała gęste, tworzy się błona podstawowa i pęcherzyki plazmalemmalne (22, 36). W tym samym czasie następuje też redukcja ilości ziarnistości syntetyzujących i ograniczenie ich występowania do regionu okołojądrowego.

Podobne zmiany histologiczne obserwowano w czasie rozwoju embrionalnego komórek mięśni gładkich naczyń trzewnych (71, 72) i w ich regeneracji po uszkodzeniu (38). Większość warstw błony środkowej naczyń powstaje w czasie życia płodowego. Późniejsze zmiany polegają na zgrubieniu błony elastycznej i produkcji materiału pozakomórkowego (19, 29, 70). W przypadku nadciśnienia u dorosłych osobników obserwuje się dalsze zgrubienie błony elastycznej (42, 67).

Dojrzewanie komórek mięśni gładkich badano także przy użyciu metod biochemicznych, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju charakterystycznych form filamentów cytoplazmatycznych (54). Alfa-aktyna jest główną formą filamentów kurczliwych w komórkach mięśni gładkich błony środkowej aorty u dorosłych, chociaż obecne są też niewielkie ilości beta- i gamma-aktyny (30). Inne komórki ściany naczynia zawierają tylko beta- i gamma-aktynę (65), tak więc obecność alfa-aktyny jest charakterystyczną cechą dojrzałych komórek mięśni gładkich naczyń (12). Komórki mięśni gładkich płodów i noworodków zawierają głównie beta-aktynę (31). Podobnie zmodyfikowane komórki mięśni gładkich gromadzące się w błonie wewnętrznej w następstwie uszkodzenia zawierają tylko niewielkie ilości alfa-aktyny; beta-aktyna jest w nich dominującym izotypem, występuje też w nich znaczna ilość gamma-aktyny (18, 31). Podobną dystrybucję izotypów aktywnych obserwowano w płytkach miażdżycowych człowieka i komórkach mięśni gładkich błony środkowej aorty szczura *in vitro* (31).

Białka cytoszkieletu: wimentyna i desmina mogą także być użytecznymi wyznacznikami rozwoju komórek mięśni gładkich. W mięśniach szkieletowych i mięśniach gładkich narządów wewnętrznych dojrzałe komórki zawierają

przede wszystkim desminę, podczas gdy inne komórki — wimentynę (28, 33). Mięśnie gładkie naczyń zawierają jednak mieszaninę wimentyny i desminy, których proporcja zmienia się wraz z wiekiem, miejscem zajmowanym w drzewie naczyniowym i w czasie regeneracji po uszkodzeniu naczynia. W aorcie dorosłych szczurów większość komórek mięśni gładkich zawiera wimentynę i desminę, niewielka tylko ilość zawiera samą desminę (30). Stosunek desmina/wimentyna wzrasta w kierunku od aorty do tętnic biodrowych, gdzie już prawie wszystkie komórki mięśni gładkich zawierają tylko desminę (44). Niski poziom desminy obserwuje się przy urodzeniu, później stopniowo wzrasta, aby osiągnąć poziom stwierdzany u osobników dorosłych po 12 tygodniach (30). W czasie hiperplazji błony wewnętrznej komórki mięśni gładkich, które świeżo tam przywędrowały, zawierają małe ilości desminy, lecz po 75 dniach stosunek desmina/wimentyna ulega normalizacji (30).

Powyższy opis histogenezy komórki mięśni gładkich naczyń wskazuje, że ich charakterystyka z wczesnych okresów rozwoju zmienia się wkrótce po urodzeniu, kiedy to komórki nabierają morfologicznych i biochemicznych cech specyficznych dla organizmu dorosłego. Ekspresja morfologicznych i biochemicznych cech dojrzałych komórek mięśni gładkich zmienia się też w czasie przerostu błony wewnętrznej, kiedy to komórki wykazują cechy syntezy i niską zawartość aktyny, tak jak komórki niedojrzałe. Podobne zmiany obserwowano w hodowlach *in vitro* (8). Ten powrót do cech nieodróżnicowanych jest traktowany przez niektórych autorów jako forma odróżnicowania komórek mięśni gładkich (17). Należy jednak zauważyć, że nie jest to podejście bezwzględnie słuszne, gdyż brak jest dowodów, że komórki te powracają do stanu nieodróżnicowanego (multipotencjalnego) (8). Jako alternatywne określenie proponuje się termin „modulacja”, gdyż sugeruje to, że komórki pozostają zróżnicowane, jednak wykazują różną ekspresję fenotypową.

Modulację komórek mięśni gładkich badano szczegółowo *in vitro*. Charakteryzuje się ona utratą filamentów grubych, utratą immunologicznie wykrywanej miozyny, zdolności kurczliwych i wzrostem ilości produkowanych mitogenów oraz zmniejszaniem liczby filamentów kurczliwych (8). Tak więc komórki o fenotypie kurczliwości ulegają przemianom w komórki o fenotypie komórek syntetyzujących. Istnieją też komórki o charakterystyce pośredniej, spotykano też ciągle spektrum fenotypów (8). Komórki, które uległy modulacji spotykano po około 7 dniach hodowania *in vitro* (6). Przy małej liczbie komórek w hodowli, gdy nie zachodzi oddziaływanie między nimi, fenotyp syntetyzujący utrwała się definitywnie, przy większej liczbie komórek — powracają one do

morfologicznego fenotypu komórek kurczliwych (7).

Znaczenie ekspresji fenotypowej komórek mięśni gładkich tętnic polega na zdolności wywoływania zgrubienia warstwy błony wewnętrznej przez fenotyp syntetyzujący. Wykazano, że migracja i proliferacja ulegała wzmożeniu po modulacji (3, 8). Zmodulowane komórki mięśni gładkich mają zdolność migracji *in vitro*, podczas gdy fenotyp kurczliwy nie (3). Większość komórek mięśni gładkich obserwowanych w czasie mitozy ma fenotyp komórek syntetyzujących (8, 47). Istnieje tylko kilka doniesień o komórkach odbywających mitozę w fenotypie kurczliwym (27, 56). Także komórki mięśni gładkich *in vitro* wykazują wzmożoną odpowiedź proliferacyjną na mitogeny osocza, gdy znajdują się w fenotypowym stanie syntetyzującym, nie zaś w kurczliwym (9).

Produkcja mitogenów podobnych do płytkowego czynnika wzrostu *in vitro* zależy od przejścia do stanu syntetyzującego (41). Komórki mięśni gładkich aorty noworodków szczurzych są także zdolne do produkcji mitogenów podobnych do płytkowego czynnika wzrostu *in vitro*, zaś komórki dojrzałe nie (57), prawdopodobnie z powodu różnic fenotypowych. Fenotyp komórek syntetyzujących jest zdolny do wytwarzania większej ilości substancji międzykomórkowej. Badania autoradiograficzne wykazały, że produkcja kolagenu, elastyny i spoiwa międzykomórkowego zachodzi w komórkach mięśni gładkich (41), jedynym typie komórek występującym w błonie środkowej tętnic (68). Komórki w stanie syntetyzującym wbudowują czterokrotnie więcej kolagenu niż komórki w stanie kurczliwym (3). Produkcja prostacykliny jest wyższa w komórkach w stanie syntetyzującym niż w komórkach w stanie kurczliwym, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (32).

Komórki mięśni gładkich błony środkowej jawia się więc jako komórki wielofunkcyjne, zarówno syntetyzujące, jak i kurczliwe. Te dwa stany mogą reprezentować dwie czynnościowo różne ekspresje genotypu komórek mięśni gładkich. Ekspresja fenotypu syntetyzującego odgrywa ważną rolę w procesie rozplemienia błony wewnętrznej, z powodu zdolności do proliferacji, migracji i zdolności syntetyzujących tych komórek (3). Pełne więc zrozumienie działania komórek mięśni gładkich ma zasadnicze znaczenie dla poznania istoty głębokich i złożonych zmian zachodzących w chorobach naczyń.

Piśmiennictwo

1. Barrett T. B., Sampson P., Owens G. K., Schwartz S. M., Benditt E. P.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80, 882, 1983.
2. Baumgartner H. K., Studer A.: Pathol. Microbiol. 29, 393, 1966.
3. Campbell G. R., Campbell J. H.: Exp. Mol. Pathol. 42, 139, 1985.
4. Campbell P. C., McGeachie J. K., Prendergast F. J.: Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 63, 257, 1981.
5. Castellot J. J., Addonizio M. L., Rosenberg R., Karnovsky M. J.: J. Cell. Biol. 90, 372, 1981.

6. Chamley J. H., Groscheil-Stewart U., Campbell G. R., Barnstock G.: *Cell. Tiss. Res.* 177, 445, 1977.
7. Chamley-Campbell J. H., Campbell G. R.: *Atherosclerosis* 59, 1, 1979.
8. Chamley-Campbell J. H., Campbell G. R., Ross R.: *Phyriosis* 40, 347, 1981.
9. Chamley-Campbell J. H., Campbell G. R., Ross R.: *J. Cell. Biol.* 89, 379, 1981.
10. Clark E. R., Clark E. L.: *Am. J. Anat.* 73, 215, 1943.
11. Cliff W. J.: *Quart. J. Exp. Physiol.* 50, 79, 1965.
12. Clowes A. W., Grown A. M., Hanson S. R., Reidy M. A.: *Am. J. Pathol.* 113, 43, 1985.
13. Clowes A. W., Reidy M. A., Clowes M. M.: *Lab. Invest.* 49, 327, 1983.
14. LiCorleto P. E., Bowen-Pope D. F.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 1919, 1983.
15. Fishman J. A., Ryan G. B., Karkovsky M. J.: *Lab. Invest.* 32, 339, 1975.
16. Florentin R. A., Nam S. C., Lee K. T., Thomas W. A.: *Arch. Pathol.* 88, 4-3, 1989.
17. Fritz K. E., Jarmolych J., Daoud A. S.: *Exp. Mol. Pathol.* 12, 354, 1970.
18. Gabbiani G., Rungger-Brandie E., De Christonay C., Franke W. W.: *Lab. Invest.* 47, 265, 1982.
19. Gervay R. G., Cliff W. J.: *Lab. Invest.* 32, 585, 1975.
20. Goldberg I. D., Rosen E. M., Shapiro H. M., Zoller L. C., Myrick K., Levenson S. E., Christenson L.: *Science* 226, 559, 1984.
21. Goldberg I. D., Sterman M. B., Schipper L. E., Ransil B. J., Crooks G. W., Fuhro R. L.: *Science* 205, 920, 1979.
22. Gonzales-Crussi F.: *Am. J. Anat.* 130, 441, 1971.
23. Grotendorst G., Seppa H. E. J., Kleinman H. K., Martin G.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 3669, 1981.
24. Groves H. M., Kinlough-Rathbone R. L., Richardson M., Moore S., Mustard S.: *Lab. Invest.* 40, 194, 1978.
25. Hassler O.: *Lab. Invest.* 22, 286, 1970.
26. Haudenschild C. C., Schwartz S. M.: *Lab. Invest.* 41, 407, 1979.
27. Imai H., Connell C. E., Lee K. T., Kim D. N., Thomas W. A.: *Exp. Mol. Pathol.* 42, 377, 1985.
28. Ishikawa H., Bischoff R., Holtzer H.: *J. Cell. Biol.* 38, 538, 1983.
29. Barrer H. E.: *J. Ultrastruct. Res.* 4, 420, 1969.
30. Kocher O., Skalli O., Bloom W. S., Gabbiani G.: *Lab. Invest.* 50, 645, 1984.
31. Kocher O., Skalli O., Cerutti D., Gabbiani G.: *Circ. Res.* 58, 829, 1985.
32. Larrue J., Daret D., Demond-Henri J., Allieres C., Bri-caud H.: *Atherosclerosis* 50, 63, 1984.
33. Lazartides E.: *Ann. Rev. Biochem.* 51, 219, 1982.
34. Leblond C. P., Messier B., Kopriwa B.: *Lab. Invest.* 8, 296, 1959.
35. Ledet T., Fischer-Dzoga K., Wissler R. W.: *Diabetes* 25, 207, 1976.
36. Leeson C. R., Leeson T. S.: *Anat. Rec.* 151, 183, 1965.
37. Martinet Y., Bitterman P. B., Morney J. F., Grotendorst G. F., Martin G. R., Crystal R. G.: *Nature* 319, 158, 1986.
38. McGeachie J. K.: *Monogr. Devel. Biol.*, No 9, Karger, Basel 1975.
39. McMillan G. C., Duff G. L.: *Am. J. Anat.* 46, 179, 1948.
40. Messier B., Leblond C. P.: *Am. J. Anat.* 106, 247, 1960.
41. Nilsson J., Sjölund M., Palmberg L., Thyberg J., Heldin C. H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 4418, 1985.
42. Olivetti G., Anversa P., Melissari M., Loud A. V.: *Circ. Res.* 47, 417, 1980.
43. Orekhov A. N., Kosykh V. S., Smirnov V. N.: *Lab. Invest.* 48, 749, 1983.
44. Osborn M., Caselitz J., Weber K.: *Differentiation* 20, 196, 1982.
45. Owens G. K., Rabinovitch P. S., Schwartz S. M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 7763, 1981.
46. Pietila K., Nikkari T.: *Atherosclerosis* 36, 241, 1980.
47. Poole J. C. F., Cromwell S. B., Benditt E. P.: *Am. J. Pathol.* 62, 391, 1971.
48. Prendergast F. J., McGeachie J. K., Fabre J. W., Wine-aris C. G., Morris P. J.: *Transplantation* 27, 49, 1979.
49. Ross R.: *N. Engl. J. Med.* 314, 488, 1986.
50. Ross R., Glomset J. A.: *N. Engl. J. Med.* 295, 369, 1976.
51. Ross R., Glomset J. A.: *N. Engl. J. Med.* 295, 420, 1976.
52. Ross R., Glomset J. A., Kariya B., Harker L.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71, 1207, 1974.
53. Schroder U. S., Beck P. R., Schurmann H. W., Setia-wati J., Zerbst B., Lindner J., *Arzneim. Forsch.* 31, 37, 1981.
54. Schwartz S. M., Campbell J. H.: *Circ. Res.* 58, 427, 1976.
55. Schwartz S. M., Ross R.: *Prog. Cardiovasc. Dis.* 25, 355, 1984.
56. Scott R. F., Jarmolych J., Fritz K. E., Imai H., Kim D. N., Morrison E. S.: *Reactions of endothelial and smooth muscle cells in the atherosclerotic lesions, w: Atherosclerosis*, red R. J. Jones, Springer Verlag, Berlin 1970.
57. Seifert R. A., Schwartz S. M., Bowen-Pope D. F.: *Nature* 311, 669, 1984.
58. Shimokado K., Raines E. W., Madtes D. K., Barrett T. D., Benditt E., Ross R.: *Cell* 43, 277, 1985.
59. Spaet T. H., Lejnleks I.: *Proc. Soc. Exp. Med.* 125, 1187, 1967.
60. Spaet T. H., Sterman M. B., Veith R. J., Lejnleks I.: *Circ. Res.* 36, 58, 1975.
61. Stavenow L., Teijler L.: *Med. Biol.* 63, 175, 1985.
62. Sterman M. B., Weinstein R., Rowe J. W., Maciag T., Fuhro R., Gardner R.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79, 3863, 1982.
63. Thomas W. A., Kim D. N.: *Lab. Invest.* 48, 245, 1983.
64. Thomas W. A., Reiner J. M., Florentin R. A., Scott R. F.: *Exp. Mol. Pathol.* 31, 124, 1979.
65. Vandekerckhove J., Weber K.: *Eur. J. Biochem.* 113, 595, 1981.
66. Webster W. S., Bishop S. P., Geer J. C.: *Am. J. Pathol.* 76, 245, 1974.
67. Wiener J., Loud A. V., Giacomelli F., Anversa P.: *Am. J. Pathol.* 88, 619, 1977.
68. Gight T., Ross R.: *J. Cell. Biol.* 67, 675, 1975.
69. Williams M. A.: *Autoradiography and immunocytochemistry*, Elsevier North-Holland, Amsterdam 1977.
70. Wolinsky H., Glagov S.: *Circ. Res.* 20, 99, 1967.
71. Yamamoto I.: *J. Electron. Microscop.* 10, 145, 1961.
72. Yamauchi A., Barnstock G.: *J. Anat.* 104, 1, 1969.

Adres autora: dr Andrzej Ledwożyw, ul. Grażyny 29/13, 20-602 Lublin

MACIEJ LENARCİK

Wpływ dożylnego stosowania chlorku wapnia na przebieg hipokalcemii u psów po usunięciu tarczycy i przytarczyc (thyreoparathyreoidectomii – TPT)

Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Wydziału Weterynaryjnego SGGW-AR, ul. Grochowska 272, 03-849 Warszawa

Wyniki wieloletnich badań przeprowadzonych przez Katedrę Chirurgii Wydziału Weterynaryjnego SGGW-AR w Warszawie w ramach badań własnych i programu rządowego zwalczania nowotworów pozwoliły stwierdzić, że złośliwe nowotwory tarczycy stanowią około 2,1% wszystkich rozpoznanych procesów nowotworowych (5). Na podstawie danych pochodzących z 12 ośrodków naukowych w Stanach Zjednoczonych (2) wynika, że wśród 144 pier-

wotnych nowotworów tarczycy u psów, które obserwowano w latach 1964–1974, 25 miało charakter łagodny (adenoma), reszta 119 wykazywała charakter złośliwy (carcinoma)

Leczenie operacyjne, jako „metoda z wyboru” ratowania życia zwierząt, wiąże się z równoczesnym usuwaniem przytarczyc, gdyż tarczycy i przytarczycy u psa pozostają w ścisłym związku anatomicznym (4). Otwartym pozostaje tok postępowania pooperacyjnego po thyreopara-