

Clinica medicală nr. 1 din Tg.-Mureș (cond.: prof. P. Dóczy, doctor-docent,
medic emerit al Republicii Socialiste România)

HEPARINA ENDOGENĂ ȘI ROLUL EI ÎN FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA VASCULARĂ

L. Birek

Noțiunii de heparină îi asociem în mod curent denumirea anticoagulantului major extras din diferite organe animale. Această heparină este „exogenă” pentru organismul uman. Vom aborda în cele ce urmează unele probleme teoretice și practice legate de heparina proprie organismului uman, de heparina „endogenă”, subliniind cunoștințele despre ori-

ginea și funcțiile ei, precum și posibilitățile de stimulare a producerii ei în organism.

După cum a afirmat acum un sfert de veac *Jorpes*, singura sursă a heparinei endogene umane este mastocitul lui Ehrlich și în primul rând mastocitele tisulare, larg distribuite în țesutul conjunctiv, cu precădere în jurul vaselor mici, al nervilor și al conductelor glandulare mai puțin mastocitul circulant, cunoscuta celulă bazofilă a singelui. Descoperitorul calității tinctoriale a metacromaziei granulațiilor mastocitare, a conchis la vremea sa că funcția mastocitului constituie o adevărată enigmă. De fapt au fost necesare opt decenii pînă la rezolvarea parțială a problemei, care și azi mai excită interesul cercetărilor. Știm că această celulă pluripotentă, multifuncțională, o adevărată glandă unicelulară endocrină, este în primul rând un heparinocit și histaminocit, dar conține la unele specii acid hialuronic și serotonină. După cercetările cele mai recente această celulă fixează unele metale și substanțe din sînge. Se crede că prin totalitatea acestor substanțe mastocitul exercită o funcție reglatoare a multor procese vitale, ca de pildă coagularea, vasomotricitatea, reacțiile de hipersensibilitate, inflamația, fagocitoza și altele. Ne vom ocupa doar cu funcția acestui ultim element celular, pentru care a primit denumirea de heparinocit.

Cele mai convingătoare date, dovedind că mastocitul este sursă de heparină, sînt acelea care arată un paralelism evident între numărul de mastocite și concentrația de heparină a unor țesuturi (*Bloom, Masugi, Oliver, Velican, West, Wilander*). Celelalte argumente sînt: heparina poate fi preparată din mastocitele separate precum și din granulațiile izolate ale acestora; proliferările mastocitare patologice sînt extrem de bogate în heparină și, în sfîrșit, s-a mai dovedit că proprietățile chimice ale granulelor mastocitare sînt virtual identice cu cele ale heparinei.

Experiența, devenită clasică, a șocului peptonic, provocat la cîini, a demonstrat potențialul heparinogenetic deosebit al mastocitului din ficat, organul de șoc al animalului. Noi am dovedit că și mastocitul pielii umane eliberează în anumite condiții heparină în exces, ceea ce poate fi pus în evidență prin mijloace adecvate.

S-a descoperit apoi și modul în care heparina scapă de legăturile ei complexe și în primul rând de cea de heparinat de histamină, putînd ajunge astfel în interstiții și în circulație. Sub acțiunea numeroșilor agenți fizici și chimici și în special prin stresori locali nespecifici se produce degranularea lentă sau explozivă a celei. *Mosinger* vorbește de secreție merocrină — degranulare sau holocrină — mastocito-clazie. Heparina, constituent al materialului complex al granulației metacromatice, dobîndește după activare proprietățile fiziologice cunoscute. Alături de numeroși autori și noi am urmărit degranularea mastocitelor la animale de experiență.

Rolul heparinei endogene. Armamentul mastocitar al organismului uman asigură elaborarea și menținerea unei heparinemii fiziologice mai mult sau mai puțin constante, fapt dovedit abia în ultimele 2—3 decenii. În mod normal fiecare mastocit înmagazinează (sau sintetizează) 26 μ /mg de heparină în granulele sale și nu în mitocondrii, cum se credea înainte. Valorile heparinemiei fiziologice prezentau la început — avînd în vedere tehnicile nesigure de determinare — valori oscilante. *Astrup* a găsit de ex ? mg/l de plasmă, iar *Jaques, Munkhouse* și *Stewart* obțin printr-una din metode 9 gama/100 ml de sînge, iar prin alta, 0,01 unități pe ml de sînge, ceea ce corespunde valorii de 0,10 mg/l. În sfîrșit *Engelberg* stabilește prin metode foarte exacte drept valori normale de heparinemie

1,5—1,7 mg sau 10—24 unități %, fără diferențe de vîrstă sau sex. Cele trei metode pe care le folosim în colaborare cu *Éva Kólay-Lakatos* pentru determinarea hepariniei dau de asemenea valori mulțumitor de constante.

Dacă cifrele arătate ne informează asupra nivelului fiziologic al heparinei circulante, nu avem încă date care să ne indice cantitatea totală de heparină din organismul uman, căci țesuturile umane, depozitul adevărat unde se găsește marea majoritate a heparinei nu au fost analizate încă din acest punct de vedere (*Engelberg*). Doar *Freeman* a extras o cantitate de 200 mg heparină din cei doi plămîni de om examinați de el.

În felul acesta sîntem siliți să ne mulțumim cu măsurarea hepariniei endogene. Variațiile fiziologice și patologice ale acesteia sînt doar în parte cunoscute. *Antonini*, *Copp* și *Nikkala* găsesc valori scăzute la o vîrstă înaintată și în ateroscleroză, interpretînd aceste stări fie prin lipsa, fie prin consumul crescut al heparinei endogene. Scăderi s-au mai găsit și în unele forme de tuberculoză. Dimpotrivă, creșteri marcate ale hepariniei au fost semnalate de *Márton* și *Róka* în leucemie mieloidă cu prezența multor celule bazofile. Heparinemia crește și în cursul terapiei fenotiazinice care provoacă înmulțirea numărului de mastocite la animale. În urticaria pigmentosa, leziune cutanată constituită exclusiv din mastocite, un număr identic de autori găsesc creșterea, respectiv scăderea hepariniei endogene.

Rolul fiziologic al heparinei umane e desigur multiplu, dar două din proprietățile ei se situează pe primul plan: cea anticoagulantă și cea lipolitică. Aceste două mecanisme sînt cuplate de fapt în sensul că heparina anticoagulantă este aceea care activează și fermentul lipolitic, lipoproteinlipaza (LPL), cu care împreună formează factorul de clarificare al plasmei lipemice. Prin aceste acțiuni heparina endogenă își asumă simultan potențialul de control asupra unor procese vasculare normale sau patologice (ateroscleroza și boala trombo-embolică).

În privința acțiunii anticoagulante, studiată întii în ordine cronologică, a fost de la început firească întrebarea lui *Howell*, dacă nu cumva heparina este substanța care asigură fluiditatea singelui, această ipoteză neputînd fi dovedită nici pînă în prezent. Dimpotrivă *Jorpes* și *Jaques* au arătat că nici o substanță anti-heparinică (cum ar fi sulfatul de protamină), administrată în exces, nu e în stare să producă coagularea singelui. *Mellanby* și *Mathews*, restringînd limitele problemei, afirmă doar că rolul heparinei ar fi acela de a preveni coagularea în regiunile vasculare mai expuse. Pe de altă parte s-a constatat și un alt fapt: țesuturile care sînt capabile de a elabora heparina ca răspuns la acțiunea diferiților stimuli, cum ar fi plămînul, ficatul sau rinichii, devin rareori sediul trombozelor, spre deosebire de alte organe sau regiuni susceptibile ca inima, creierul sau membrele inferioare.

Așadar rolul complex al heparinei endogene în coagularea intravasculară nu e pe deplin elucidat, dar acțiunea sa anticoagulantă e incontestabilă.

Din studiile recente, privind cealaltă acțiune principală, și anume lipoliza prin activare de lipoproteinlipază, reiese concret rolul și felul reglării prin intermediul hepariniei endogene. S-a dovedit pe deplin că așa cum există o secreție fiziologică de heparină și hipersecreție la acțiunea unor stimuli, același lucru se poate afirma și despre lipoprotein-

lipază. Existența acestui ferment endogen a fost demonstrată de *Sailer*, *Sandhoffer* și alții. Mai mult, *Engelberg* a arătat că introducerea pe cale intravenoasă a unor grăsimi duce la creșterea atât a heparinemiei, cât și a fermentului LPL în plasmă. Datorită acestui răspuns de contrabalansare prin factorul de clarificare excitat, răspuns cu caracter de autoreglare, lipemia la om se va reduce în câteva ore (de notat că o injecție de heparină duce în câteva minute la același rezultat).

De altfel există și o proporționalitate inversă între nivelul heparinei și cel al lipidelor sanguine, demonstrat de același autor pentru colesterol și beta-lipoproteine. *Selye* este de părere că această reglare este similară cu alta bine cunoscută: cu cea a hiperglicemiei care excită producția celulelor beta ale pancreasului endocrin. Creșterea lipoizilor sanguini excită la rândul ei funcția heparinică, solicitând-o la supraproducția factorului de clarificare endogenă. Dacă acest mecanism de reglare funcționează defectuos, se va produce creșterea durabilă a lipidemiei și în primul rând aceea a fracțiunilor lipoproteice macromoleculare, fapt demonstrat la bătrâni și aterosclerotici. Factorul primar este relativ insuficientă a heparinei sau, mai precis, scăderea cantității de heparină circulantă (*Perlick*). Rămâne încă deschisă problema dacă într-adevăr este vorba de o lipsă de heparină (sau LPL) endogenă sau de prezența crescută a unor inhibitori antiheparinici din plasmă sau țesuturi, așa cum presupune *Deutschinoff*.

Faptele amintite par suficiente pentru a putea schița legătura dintre variațiile fiziologice și patologice ale heparinei endogene și unele procese vasculare, în primul rând ateroscleroza. Fie că admitem teoria biochimică a aterosclerozei, fie că inclinăm spre recunoașterea rolului primar al trombozei în această afecțiune, variațiile heparinemiei nu pot să nu aibă consecințe asupra genezei și evoluției aterosclerozei. Ce e drept nu avem încă dovezi sigure la om în acest domeniu, fiind obligați să ne mulțumim cu două experiențe pe animale, ale căror rezultate pot fi aduse în sprijinul afirmației de mai sus. Este vorba de două observații ale lui *Douglas*: 1. administrarea prelungită a unor substanțe chimice care excită funcțiile mastocitare (componenta 48 80), face să dispară mastocitele cufanate și peritoneale o dată cu creșterea simultană a activității LPL a aortei și a țesutului subcutanat la șoareci și 2. în aceleași condiții de experimentare aorta și coronarele șoarecilor alimentați cu colesterol în exces nu au prezentat alterări ateromatoase, deși plasma lor era hiperlipemică și lipidele acumulate au produs steatoza ficatului.

Posibilitățile de stimulare ale funcțiilor heparinice mastocitare

Mastocitul s-a dezvoltat și specializat în cursul evoluției organismului uman înspre îndeplinirea unor funcții complexe, care toate par să aibă menirea de a apăra organismul împotriva unor variate noxe și stresuri. *Selye* presupune că e vorba de o celulă posesoare a unui fel de „echipament de urgență” (emergency kit), care vire în ajutorul țesuturilor expuse la influențe locale. Ca și în cazul multor funcții și în special a celor de apărare ale organismului, se impune necesitatea stimulării lor în scop profilactic și terapeutic.

Se pune întrebarea: ce posibilități există pentru mobilizarea unui surplus de heparină endogenă? În experiment, influențe grosolane, ca boala de iradiție provocată sau șocul peptonic și intoxicația cu azot-iperită, duc într-adevăr la apariția

unui sindrom hemoragic corectabil prin sulfatul de protamină, dar aceste cercetări și observații nu pot reprezenta puncte de sprijin la om. *Soldatov, Kaplun, Pavlik* au demonstrat modificările morfologice ale mastocitelor sub acțiunea băilor sulfuroase concentrate, tot la animale, dar nu au determinat variațiile heparinemiei. Experiențele pe șoareci (*Rákosfalvy* și *Antalfy*) au arătat cum se degranulează mastocitul sub influența unor agenți fizici, fără să poată determina însă heparinemia la aceste animale mici.

Rezultatele, în parte comunicate de noi, sînt promițătoare. Aplicînd energii fizice obișnuite în practica fizioterapeutică, am reușit să solici-tăm cu o suficientă eficiență funcția mastocitară heparinogenetică, făcînd parte din apărarea biologică a organismului. Aplicînd o serie de proceduri fizioterapeutice ca dușul scoțian, masajul general etc., am reușit să înregistrăm creșteri semnificative ale heparinemiei. Din 120 de aplicări de proceduri am obținut creșteri nete în 91 cazuri. Am mai demon-strat că există un paralelism evident între intensitatea reacției dermo-vasculare provocate și aceea a răspunsului heparinic, ale cărei parti-cularități de reactivitate au fost urmărite de *Rákosfalvy*. Cu excepția uneia din proceduri, toate duc la o creștere a heparinemiei, corespunzătoare administrării unui ml de heparină medicament. Acest răspuns du-rează 4 ore. Surplusul de heparină provine din armamentul mastocitar al pielii și nu din organele interne. Am sugerat ca în loc de heparină, medicament cu o binemeritată reputație în profilaxia și tratamentul atero-sclerozei, a stărilor trombotice etc., să ne folosim în anumite cazuri de heparina endogenă produsă după un stimul, a cărui intensitate poate fi testată.

Pentru a ne asigura și mai mult de faptul că substanța a cărei nivel a crescut în sînge după procedurile noastre a fost într-adevăr heparina, am demonstrat într-o a doua fază a cercetărilor, împreună cu *Módy*, că ridicarea heparinemiei a fost însoțită de creșterea LPL endogenă a indi-vidului observat. Credem că toate aceste constatări ne îndreptățesc să propunem metoda endoheparinării sau endoheparinoterapiei în tratamen-tul unor boli, scontînd rezultate similare cu cele ale heparinoterapiei cronice în ateroscleroză.

În concluzie, mastocitul uman, această sursă naturală de heparină endogenă, pune la dispoziția organismului în mod fiziologic această sub-stanță indispensabilă acestuia în diferite stări fiziologice și patologice. După cercetările noastre experimentale și clinice unele proceduri fizio-terapeutice sînt în stare să mobilizeze heparina mastocitelor pielii și sa provoace o heparinemie crescută, metodă aplicabilă în acele boli vascu-lare care beneficiază și de heparinoterapie medicamentoasă.

Sosit la redacție: 29 noiembrie 1966.

Bibliografia la autor.