

ROLUL ENDOTELIULUI VASCULAR ÎN REACTIVITATEA VASCULARĂ

Éva Kiss, Csilla Todea

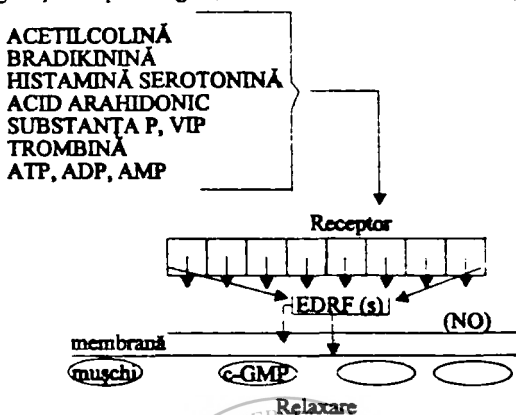
Clinica de Pediatrie nr. 1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Endoteliul, partea cea mai importantă a patului vascular, este considerat astăzi ca organ biologic activ și chiar ca organ endocrin.

Endoteliul vascular este format din celule epiteliale diferențiate dispuse unistratificate pe fața internă a întregului arbore vascular, realizând o suprafață de contact de aproximativ 7000 mp și o greutate de peste 1 kg la omul adult. Endoteliul vascular asigură transportul transendotelial al substanțelor organice și celulelor din țesuturi și în țesuturi, previne tromboza intravasculară și este locul intim al mecanismelor de reglare a tonusului vasomotor. Activitatea metabolică endotelială controlează degradarea numeroaselor substanțe vasoactive (noradrenalină, serotonină, bradikinină) și transformă prin conversie enzimatică precursorii inactivi în metaboliți activi (angiotensina I în angiotensină II). Are și o activitate de sinteză prin care celula endotelială produce numeroase substanțe vasoactive, dintre care unele sunt deja cunoscute de mulți ani, cum sunt prostaciclina și altele necunoscute până în prezent, cum sunt factorii derivați din endoteliu cu acțiune relaxantă și contractantă asupra musculaturii netede vasculare (Denumite: endothelium - derived relaxing factor = EDRF și endothelium - derived contracting factor = EDCF).

Fenomenul de relaxare produs de acetilcolină pe inele de aortă de iepure precontractați cu noradrenalină nu se mai produce după îndepărtarea endoteliului, prin simpla răzuire mecanică sau distrugere cu collagenază (observație făcută de *Furchgott* și *Zawadzki* în 1980). Această observație a fost semnalată și în cazul arterelor și venelor recoltate de la diferite animale și om. Devenind evidentă dependența efectelor relaxante nu numai a acetilcolinei ci și a altor substanțe vasoactive (serotonina, substanța P, histamina, bradikinină, ATP, trombina, peptidul derivat din gena calcitoninei, ionoforul de calciu A 23187 etc.), de integritatea morfofuncțională a endoteliului vascular, s-a presupus existența unui factor endotelial de relaxare denumit EDRF (*Furchgott* 1988). Eliberarea de EDRF este calciu dependentă. Relaxarea dependentă de endoteliu a fost pusă mai întâi pe seama prostaciclinei I-2 sau a altui derivat prostaglandinic rezultat din metabolizarea acidului arahidonic pe calea ciclooxygenazei (*Vane*, 1976). Inițial *Furchgott* și *Zawadzki* au demonstrat rolul receptorilor endoteliali muscarinici, care prin acetilcolină au dus la formarea de hidroxiperoxizi și alți radicali liberi, dintre care oxidul de azot ocupă primul

loc. Apoi au fost identificați alți receptori membranari cum ar fi: receptori de trombină, purinergice (P_1), histaminoergice (H_1), serotoninergice (S_1), alfa-2andrenergice și vasopresoergice, cu rol în eliberarea de EDRF (vezi schema).



Cercetările lui *Moncada* și colab. (1988) din ultimii ani, au precizat că EDRF este de fapt oxid de azot (NO) sintetizat de către celule endoteliale din azotul terminal al argininei (care de fapt este precursorul NO) și că aceasta activează guanilatciclaza determinând creșterea GMP ciclic (*Palmer* și colab. 1988) ale cărui acțiuni asupra canalelor ionice de K^+ și miorelaxante sunt cunoscute. Relaxarea produsă de acetilcolină a inelelor de aortă precontractate se însoțește de această creștere (de 5-7 ori) a GMP-ciclic vascular numai în cazul endoteliului intact. Creșterea GMP-ciclic este rapidă și durează aproximativ 3 minute. Atât creșterea conținutului GMP-ciclic cât și relaxarea musculaturii netede dependente de endoteliu sunt diminuate, chiar inhibitate de către albastru de metilen, hemoglobină, anion superoxid și substanțe reductoare prin inhibarea guanilatciclazei (*Kwan* și colab., 1988).

Distensia provocată de creșterea fluxului sanguin determină modificări vasculare structurale și funcționale datorită eliberării de EDRF de către celulele endoteliale (*Bassenge* și colab., 1988). Distrugerea mecanică și chimică a celulelor endoteliale este urmată de suprimarea răspunsului vasomotor și în această situație.

EDRF-ul are rol și în modularea funcției plachetare, astfel:

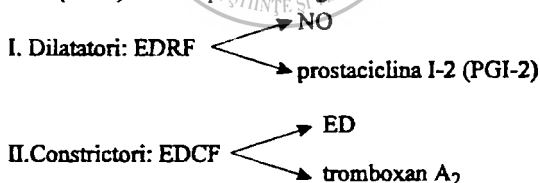
1. Inhibă agregarea plachetară indusă de acid arahidonic și de collagen.
2. Favorizează liza colului plachetar format sub influența collagenului sau a unui derivat sintetic de tromboxan și
3. Inhibă adeziunea plachetară de peretele vascular.

Deja în 1982 s-a suspectat existența unor factori endoteliali, care provoacă vasoconstricție. *De Mey* și *Vanhaute* au observat la vasele izolate ale câinilor că vena pulmonară în contrast cu artera pulmonară este contractată de acid arahidonic și de trombină dar numai în prezența endoteliului. *Vanhaute* descrie producția unei substanțe vasoconstrictoare de către celulele endoteliale sub efectul hipoxiei, anoxiei, serotoninei și efectului mecanic.

Yanagisawa și colab. au identificat un polipeptid format din 21 aminoacizi, denumit endotelinul-(ED). El se găsește în plasmă și în țesuturi sub trei forme: ED₁ - ED₂ - ED₃. Sunt cele mai vasoconstrictoare substanțe cunoscute până în prezent (sunt similare în acțiune cu angiotensina dar de 10 ori mai puternice ca angiotensina II) și de 5 ori mai puternice ca neuropeptidul Y (*Pernow* și colab. 1989). Mecanismul de acțiune pare să fie prin calmodulină și proteinkinază C, ca urmare a activării ciclului fosfatidil inozitol și deschiderii canalelor de calciu. Există receptori specifici pentru ED (ET_A și ET_B). Frigul și anoxia stimulează eliberarea de ED în plasmă, denumit și EDCF. Recent *Pernow* și colab. (1989) atribuie ED rol în patogeneza aterosclerozei, hipertensiunii arteriale și ischemiei cardiace.

Efectele vasoconstrictoare sunt dublate de bronhoconstricție variabilă. La nivelul rinichilor ED acționează în sens natriuretic inhibând transportul activ de Na în tubii proximali și distali, scade filtrația glomerulară, inhibă renina și crește eliberarea peptidului arterial natriuretic. Acțiunea vasoconstrictoare și ulcerogenă a fost constatată de *Wallace* și colab. (1989), la nivelul mucoasei gastrice de șobolani.

În final reglarea tonusului vascular de către endoteliul vascular după *Suzuki* și colab. (1989) se face prin 2 categorii de factori endoteliali:



Se crede că există un dezechilibru între cele două sisteme în cele mai frecvente afecțiuni cardiovasculare, ori o defecțiune în sistemul vasorelaxant, EDRF dependent, ori o creștere a vasoconstricției EDCF - dependent.

Concluzii

În etapa actuală puține lucruri sunt bine cunoscute și puse la punct în legătură cu rolul EDRF și EDCF în fiziologia și patologia umană (acționează asupra musculaturii netede vasculare ori ca dilatatoare ori ca și constrictoare). Cele mai vasoconstrictoare substanțe sunt endotelinele.

Rolul acestor factori derivați din endoteliu în principalele afecțiuni cardiovasculare trebuie să constituie obiectivul unor cercetări viitoare.

Bibliografie

1. *Bernhard K. et al.*: Endothelins. Myocardial actions of a New class of cytokines. *Circulation*, 1992, 85, 350-354;
2. *Ding Xuan A.T., Lockhar A.*: Facteurs non prostanoides dérivés de l'endothélium. Roles physiologique et implications possibles en pathologie cardiovasculaire. *Thérapie*, 1990, 45, 111-118;
3. *Hăulică I.*: Date actuale de fiziologie cardiovasculară. *Revista Fiziologia. Official Journal of the Roumanian Society of Physiological Sciences*. Timișoara, 1991, 1, 9-15;
4. *Houdas Yvon*: Les facteurs humoraux. *Physiologie cardiovasculaire*. Editione Vigot. Paris, 1990, 266-277;
5. *Masaki Tomoh et al.*: Molecular and cellular mechanisms of Endothelium regulation. Implications for vascular function. *Circulation*. 1991, 84, 1457-1465.

Sosit la redacție: 2 aprilie 1993

