

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

## ROLUL ENZIMELOR ÎN REGLAREA TENSIUNII ARTERIALE

P. Dóczy, E. Módy, E. Kifor

Fiziologia clasică a studiat cu preponderență și a căutat să precizeze rolul sistemului nervos în reglarea tensiunii arteriale. Factorilor umorali li s-a atribuit inițial un rol limitat, studiindu-se mai mult acțiunea mediatorilor de genul catecolaminelor și a acetilcolinei, cu toate că *Tigerstedt* și *Bergmann* (35) încă în 1889 au semnalat existența unui factor umoral ce provine din rinichi. Această substanță neidentificată atunci, a primit denumirea de renină.

Cercetările privind natura și modul de acțiune prin care acest factor intervine în reglarea tensiunii arteriale sînt inițiate de studiile lui *Goldblatt* (17) din 1937. În urma acestora, s-a stabilit că renina este o enzimă proteolitică, care acționează indirect, prin intermediul unor produși de proteoliză, denumiți angiotensină I și II. *Braun-Menendez* (8), *Page* (28). S-a constatat de asemenea că renina provine din celulele aparatului juxtaglomerular renal [*Braun-Menendez* (8), *Page* (28)]. Studiile de fiziologie și infrastructură celulară inițiate de *De Duve* și colab. (10) au contribuit la relevarea faptului că granulațiile celulelor aparatului juxtaglomerular (conținînd și renină) sînt formațiuni ce corespund lizozomilor. *Allison* (1), *Lapis* (24). Renina este deci o enzimă lizozomială, care se eliberează în cursul degranulării. Pensarea arterelor renale de către *Goldblatt* produce de fapt o hipoxie cu efect degranulant. Există și alți factori care degranulează, ca de ex. unii hormoni, metaboliți etc (16, 19, 26, 34, 36, 38). Ulterior aceeași enzimă (proteolitică) a fost pusă în evidență și în uter, permițînd cercetătorilor să imagineze o nouă explicație a hipertensiunii gravidelor.

Cercetările privind reglarea umorală a tensiunii arteriale au relevat că în afară de renină, există și alte enzime proteolitice de origine lizozomială, prin a căror activitate rezultă peptide care intervin de asemenea în reglarea tensiunii arteriale. Spre deosebire de angiotensină, acestea determină însă o scădere tensiunală. Astfel de substanțe au fost puse în evidență, ca de exemplu kalidina de către *Frey* (1939), bradikina de către *Rocha e Sylva*, (1949), (32), metionil-lizil-bradikina de către *Erdős* (1956), (15). Pentru desemnarea acestui grup de substanțe de proveniență variată se folosește denumirea de „kinine” propusă de *Jacques* și *Schachter* în anul 1954 (9).

Aceste substanțe vasoactive, hipotensive se produc prin scindarea anumitor proteine aflate în plasma sanguină sau localizate în țesuturi, sub acțiunea unui număr mare de enzime proteolitice (kininogenaze), specifice (kalikreina) sau nespecifice (tripsina, chimotripsina, plasmina, elastaza, factorul Hageman, proteazele din veninul de șarpe), (22, 23, 25, 30, 37). Aceste enzime sînt eliberate în spațiul interstițial în cursul degranulării unor celule ca leucocite, celule secretorii, endoteliale etc. Degranularea este provocată de toxine bacteriene, de toxice animale (venin de șarpe), vegetale (saponină, digitonină, fitohemaglutinină), de diferite substanțe ce iau naștere în țesuturile inflamate și traumatizate. Metabolizii triptofanului și ai fenilalaninei, iradiațiile (raze X și u. v.), căldura au același efect degranulant (Tabel nr. 1).

Sub acest aspect, este necesară reconsiderarea importanței fiziologice a procesului proteolitic ce se desfășoară în sânge și în spațiul interstițial. Acest proces permanent și ubicuitar condiționează cito- și histoliza, activarea și inactivarea multor enzime participante în toate fazele coagulării singelui și a fibrinolizei. Formarea componentilor activi ai complementului se datorește aceluiași proces. Se remarcă deci faptul că, procesul proteolitic nu se limitează numai la liza structurilor proteice, asigurând fluiditatea singelui sau grosimea și întinderea peliculei de fibrină de pe endoteliile vasculare. Proteoliza are și alte consecințe. Peptidele ca de ex. kininele produse în cursul ei, desfășoară efecte biologice însemnate. Proteoliza (procesul fibrinolitik și de coagulare, formarea componentilor complementului etc.) și kininogenarea consecutivă reprezintă deci o unitate funcțională, explicabilă de altfel pe baza analogiilor structurale și a interacțiunilor complexe dintre factorii participanți (6, 12, 31). Condiționarea acestui sistem se realizează printr-un echilibru dinamic existent între pătrunderea în sânge și în spațiul interstițial a proteazelor lizozomiale și inactivarea lor. Același echilibru se realizează bineînțeles și în producerea și scoaterea din circulație a peptidelor bioactive ce rezultă în urma proteolizei. Într-adevăr kininele sînt și ele inactivate prin descompunere și prin înglobarea lor de către leucocite, trombocite etc. fenomen numit pinocitoză (5, 14, 21, 33).

Kininele sînt peptide, conținînd un număr de aminoacizi într-o secvență bine determinată. Elliot și colab. (13), Erdős (15). Scindarea moleculei sau chiar pierderea aminoacidului terminal (a argininei), modificarea secvenței (retrobradikinina) este urmată de pierderea efectului biologic. Peptidazele specifice (kininazele) sau nespecifice existente în mediul extracelular inactivează kininele prin scindarea acestora, explicînd în parte durata de viață redusă (cca. 10 minute) a bradikininei (9, 19, 38). Bradikinina (care migrează în plasmă legată fiind de fracțiunea  $\alpha_2$ ) ca și produsii de proteoliză în general, sînt eliminați din circulație pe calea pinocitozei de către granulocite, trombocite sau alte elemente celulare (27, 33). Modificările survenite în activitatea kininazelor sau în capacitatea de pincitare a diferitelor elemente celulare influențează și durata de viață a kininelor. Acidifierea, pH-ul mai scăzut al țesuturilor inflamate, limitînd activitatea peptidazelor, menajează kininele care acționează mai mult timp în asemenea condiții producînd și susținînd fenomenele caracteristice ale inflamației locale (edemul, roșeața, durerea).

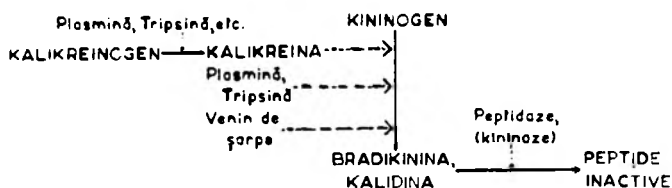
Este important de știut că bradikininele, aceste peptide biologice atît de active, inhibă la rîndul lor proteazele, sub acțiunea cărora s-au produs (feed back).

Procesul enzimatic ce stă la baza acestor reglări umorale se poate rezuma astfel: proteoliza se datorește prezenței unor proteaze care derivă din lizozomii celulari. Prin descoperirea de către De Duve a structurii și rolului acestor organite celulare (în anul 1949, respectiv în 1955) s-a găsit de fapt și baza morfologică subcelulară a mecanismelor de proteoliză (1, 7, 4). Într-adevăr, în urma eliberării prin fenomenul denumit „degranulare” a enzimelor lizozomiale, o serie de proteaze pătrund în spațiul intracelular și în cel extracelular, ca spre exemplu în interstițiu, în plasmă și în alte lichide biologice. Acestea la rîndul lor declanșează și susțin procesele continue de proteoliză, însoțite de formarea și degradarea neînteruptă a peptidelor biologice active, a kininelor. Acest sistem dinamic intervine în mod activ în aproape fiecare fază a reglării și adaptării umorale a circulației în general și a sistemului vascular periferic în special.

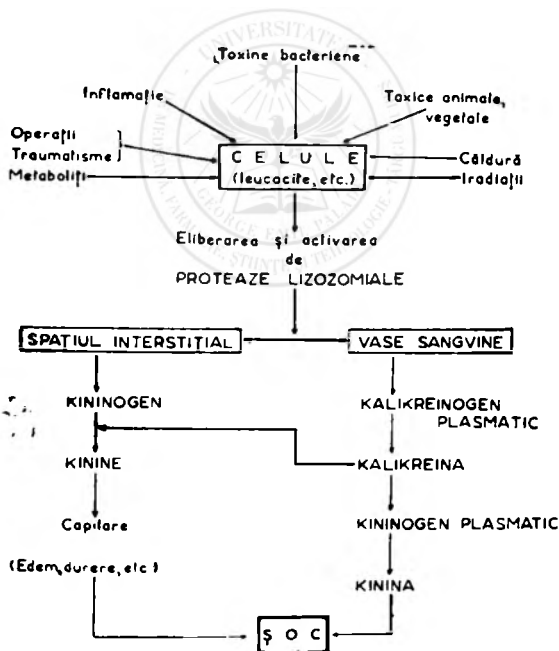
Se remarcă o asemănare evidentă între sistemul de coagulare și cel al kininelor. Coagularea normală se limitează la locul traumatismului. Kininele au și ele o acțiune mai mult locală. Analogiile dintre kininogeneză și coagulare-fibrinoliză sînt de fapt multiple. Proteoliza stă la baza ambelor procese și același factor Hageman pornește toate aceste reacții.

1. Dintre efectele bradikininei se impune întîi de toate vasodilatația puternică similară ca intensitate cu cea provocată de histamină și acetilcolină. Bradikinina acționează direct asupra celelei musculare a vaselor, acțiune ce are loc chiar în prezența noradrenalinei. Vasodilatația este mai puternică la nivelul venulelor,

P. DÓCZY ȘI COLAB.: ROLUL ENZIMELOR ÎN REGLAREA TENSIUNII ARTERIALE



Tabelul nr. 1



Tabelul nr. 2

care își măresc diametrul cu 50 la sută. Arteriolele și precapilarele reacționează mai puțin intens.

2. Bradikinina crește permeabilitatea capilarelor, mai precis a postcapilarelor și a venulelor. Intensitatea acestui efect este mai mare ca cea a histaminei. Vital-microscopia arată o stază a eritrocitelor în teritoriul post capilar, leucocitele la rîndul lor devin aderente și emigrează mai activ.

3. Sub efectul kininelor crește și debitul coronarian, ameliorînd irigația miocardului. Kininele provoacă și tahicardie cu creșterea minut volumului cardiac, avînd și un oarecare efect inotropic. Sub acțiunea lor se intensifică și microcirculația altor organe, ca de exemplu a rinichilor (determinînd creșterea diurezei), a sistemului nervos central etc.

4. Merită să fie relevat că, în afară de rolul deținut în circulație prin reglarea tonicității vaselor și a permeabilității, kininele asigură integritatea structurală și funcțională a peretelui vascular periferic, inclusiv a capilarelor. Ele acționează și asupra musculaturii netede a diferitelor organe, provocînd spasme bronșolare, contracții uterine, intestinale, a vezicii biliare etc. Contracțiile sînt tot așa de întense ca cele produse de spasmogenele cunoscute, dar ele se instalează mai încet, de aici denumirea de „bradi“-kinină. Stările fiziologice echilibrate pot fi răsturnate printr-o eliminare și activare a proteazelor lizozomiale, depășind limitele fiziologice în ceea ce privește ritmul eliminării și al activării. În urma supraproduției kininelor, se modifică debitul circulației locale, realizînd roșeață prin vasodilatație tardivă și creșterea permeabilității locale a vaselor, urmată de edem tisular (sau proteinurie la nivel renal). Concomitent apare și senzația de durere.

Unii autori consideră bradikinina drept un mediator general al reacțiilor inflamatorii. Se crede că edemul angioneurotic, durerile și criza gutoasă, cît și sindromul carcinoid ar fi produse de kinine. Într-adevăr, kininogenele precum și enzimele ce le activează, sînt ubicuitare, astfel că în orice leziune tisulară se poate declanșa formarea kininelor mediatoare de inflamații. Simptomatologia clasică a inflamației locale își găsește explicația deplină în efectul peptidelor de genul bradikininei. Dacă aceste peptide biologice active pătrund sau se formează în torentul circulator în cantități masive, atunci ca de ex. în pancreatită acută, după venin de șarpe, în cursul creșterii proteolizei (fibrinolizei) etc., sub efectul lor se produc modificări în distribuția sîngelui și în special în microcirculația organelor vitale: creier, rinichi, ficat, cord etc. (19, 38).

Este necesar să se accentueze faptul că, avînd o scurtă durată de viață, kininele nu pot să-și manifeste acțiunea lor generală (modificînd tensiunea arterială etc.) decît în cazul invadării circulației cu cantități masive (ca de exemplu în pancreatite acute). Kininele de altfel își pot desfășura în permanență acțiunea lor eminamente locală. Bineînțeles că această acțiune nu are un efect semnificativ asupra organismului întreg.

În cazul unei degranulări excesive, apariția masivă a enzimelor proteolitice generează tulburări de hemostază de tip litic, cu eliberare unor cantități mari de peptide vasoactive (kinine). Modificările consecutive ale hemodinamicii vor depăși limitele fiziologice, determinînd prăbușirea tensiunii arteriale, creindu-se astfel sindromul șocului (25). (Tabel nr. 2.) Unii consideră bradikinina ca un fel de „toxină a șocului“. În acest sindrom pot avea loc o serie de alte manifestări, ca tulburări în motilitatea intestinală, incontinență de fecale și urinară, spasm bronșic, uterin, avort spontan etc. Toate acestea sînt atribuite produselor de proteoliză, adică peptidelor vasoactive de tipul bradikininei (2, 9).

Aceste sindroame de deosebită gravitate, caracterizate printre altele de prăbușire tensională sînt cunoscute sub numele de șoc anafilactic, traumatic, anoxic etc. Ele apar deopotrivă în cursul pancreatitei acute, după nașteri prin pătrunderea lichidului amniotic în sînge, ca efect al veninului de șarpe, după intervenții chirurgicale de lungă durată și traumatizante, operații pe plămîni, pancreas, ficat, uter, precum și în urma reacțiilor antigen-anticorp sau sub efectul endotoxinelor

etc. Degranularea excesivă care apare în aceste stări, determină creșterea activității proteolitice (fibrinolitice), avînd ca urmare tulburări grave în hemostază, concomitent cu tulburări circulatorii și șoc.

Pentru exemplificare redăm succint înlănțuirea patogenică a șocului pancreatic: degranularea masivă a celulelor secretoare pancreatice, eliberarea și acțiunea în circulație a enzimelor lizozomiale de tipul tripsinei; apariția tulburărilor de hemostază în sensul proteolizei (fibrinoliza) și formarea concomitentă a peptidelor vasoactive (bradikina etc.) urmate de instalarea sindromului de șoc.

Succesele terapeutice obținute prin variate substanțe acționînd asupra procesului de degranulare și a activării proteolizei, inclusiv formarea kininelor vasoactive, își găsesc acum explicația în lumina cercetărilor privind fenomenul de degranulare celulară și acțiunea enzimelor lizozomiale eliberate.

Astfel *cortizolul*, acest hormon despre care s-a afirmat că are printre altele și o acțiune antiflogistică, reducînd permeabilitatea capilară și tisulară etc., acționează de fapt la nivel subcelular și anume asupra lizozomilor. S-a ajuns la concluzia că acest corticosteroid stabilizează membrana lizozomilor, împiedicînd degranularea. La nivel molecular cortizolul se include în structura membranei lipoproteice lizozomiale, crescîndu-i stabilitatea. În acest fel enzimele proteolitice nu pot fi eliminate în țesuturi. Ca urmare se suspendă proteoliza (inclusiv formarea excesivă a fibrinei și liza ei), precum și apariția peptidelor vasoactive.

S-a constatat că acțiunea hipotensivă a unor medicamente larg întrebuințate ca de ex. guanetidina, hidroclorotiazida este inhibată de fenilbutazonă. Se poate presupune că hipotensoarele amintite, întocmai ca și vitamina PP, acționează prin declanșarea degranulării și creșterea consecutivă a activității proteolitice, urmată de apariția peptidelor vasoactive de tipul bradikininei. Substanțele care stabilizează membrana lizozomială, ca de ex. fenilbutazona, salicilații limitează degranularea și în acest fel acțiunea hipotensoarelor medicamentoase de mai sus (18, 20, 22, 23, 29).

Revenind la acțiunea cortizolului accentuăm că efectele antiflogistice ale cortizolului sînt indirecte. Acțiunile manifestate în retrocedarea simptomelor inflamației (atribuite kininelor) se datoresc stabilizării lizozomilor, adică unei acțiuni interesînd etapa inițială dintr-un șir de reacții patologice, la capătul cărora se află formarea de kinine și apariția tuturor semnelor de inflamație.

Un alt grup de substanțe ca de exemplu *acidul epsilon-amino-caproic EACA* și *acidul para-amino-benzoic (PAMBA)*, intrate recent în medicina curativă, întreprind șirul reacțiilor într-o etapă ceva mai avansată, inhibînd activarea proenzimelor proteolitice eliberate prin degranulare (de ex. a plasminogenului).

*Trasyolul* este un polipeptid inhibitor care intervine într-o etapă și mai tardivă și anume asupra proteazelor deja activate (de ex. tripsina).

În practica clinică, ar fi de dorit să se intervină cu aceste medicamente puternice în etapele în care ele pot fi mai eficiente. De exemplu, în procese inflamatorii locale sau generale cortizolul, adică hormonul care oprește degranularea poate fi indicat. Se recomandă administrarea de EACA, sau de PAMBA în diferite stări clinice grave, cu predominanța fibrinolizei (de exemplu în cazul fibrinolizelor acute obstetricale etc., în care medicamentele acestea inhibă activarea plasminogenului.) *Trasyolul* și-a dovedit eficiența în afecțiuni și sindroame datorite proteazelor activate (de ex. tripsina) care invadează țesuturile și circulația. În pancreatitele acute, tripsina activă este inhibată de acest preparat în parenchismul pancreatic, în cavitatea peritoneală și în circulație. Tripsina fiind inactivată, nu se vor produce acele kinine, care sînt responsabile pentru șocul pancreatic etc.

Se pare însă că sînt o serie de stări morbide mai puțin dramatice, uneori chiar subclinice, în care datorită unor disfuncții lizozomiale cauzate și susținute de o varietate de factori, se modifică echilibrul normal dintre producția peptidelor vasoactive și scoaterea lor din circulație. În aceste condiții se produc schimbări mai mult sau mai puțin evidente în tensiunea arterială, în microcirculația organelor, în troficitatea vaselor, în motilitatea intestinală etc.

Avind în vedere aceste considerente, colectivul nostru (11) a efectuat examinări comparative privind tensiunea arterială (sistolică, diastolică și presiunea diferențială) în leucemia granulocitară și limfocitară cronică, în hepatite acute și cronice, în unele poliartrite acute și cronice (netratate cu corticosteroizi), precum și în unele forme de colagenoze. Toate aceste boli de etio-patogenie diferită au o trăsătură comună și anume degranularea excesivă a elementelor celulare ale sîngelui, ficatului. SRH etc., datorită unor disfuncții lizozomiale. Am utilizat și datele obținute de Magda Mózes, care a determinat bradikinină din sîngele bolnavilor aparținînd grupelor de boli studiate. Tensiunea arterială a acestor bolnavi a prezentat modificări importante.

Tensiunea sistolică este semnificativ scăzută în comparație cu lotul de martori. Spre deosebire de aceștia, la bolnavii studiați, nu s-a înregistrat creșterea obișnuită a tensiunii sistolice de după vîrsta de 40—45 de ani.

Tensiunea diastolică nu prezintă deosebiri semnificative la cele două loturi studiate. Se remarcă în schimb modificarea presiunii diferențiale la cele două loturi. La martori această diferență prezintă o creștere marcată după vîrsta de 45 de ani, reflectîndu-se astfel creșterea rigidității vaselor sanguine. La bolnavii studiați presiunea diferențială rămîne în limite constante, indiferent de vîrstă, indicînd încetinirea sau atenuarea proceselor care determină transformarea degenerativă a vaselor.

Aceste observații clinice corespund datelor experimentale, conform cărora activitatea de natură bradikininică (bradikinin-like activity) a serului sanguin este crescută în serul bolnavilor (Magda Mózes).

Din rezultatele succint prezentate reiese că nu numai degranularea acută este în stare să modifice hemodinamica declansînd starea de șoc, dar și degranularea mai puțin intensă dar permanentă ce are loc în anumite boli cronice, este în stare să intervină în scăderea tensiunii arteriale etc. Prin aceste efecte procesul de degranulare contribuie și la păstrarea integrității morfo-funcționale a peretelui vascular.

Diferențele observate în tensiunea sistolică, în presiunea diferențială și în cantitatea de substanțe de tipul bradikininei între lotul de bolnavi și cel de martori sînt explicate de noi, prin dereglarea procesului de degranulare (susținut de diferiți factori patologici). În urma degranulării granulocitelor, a elementelor SRH, a celulelor endoteliale hepatice, pancreatice etc., se eliberează proteaze, generînd peptide de tipul bradikininei, al căror efect se manifestă în modificarea tonusului musculaturii netede, interesînd mai mult sau mai puțin tensiunea arterială, integritatea morfo-funcțională a vaselor, motilitatea intestinală etc.

Modificările produse în intensitatea procesului de degranulare pot să determine gravitatea bolii prin apariția șocului etc., dar ele pot fi evidențiate și în unele boli cronice (leucemii, hepatite, colagenoze) fără a le atribui însă o importanță diagnostică sau terapeutică. Sînt însă date din domeniul fiziopatologiei dovedind rolul enzimelor lizozomiale în reglarea tensiunii arteriale.

Sosit la redacție: 14 mai 1969.

#### Bibliografie

1. ALLISON A.: Sci. Amer. (1967), 217, 5, 62; 2. BACIU I., CUCUIANU A.: Stud. Cerc. Med. Int. (1956), 1, 35; 3. BARAJAS L., LATTA M.: Circulat. Res. (1967), 21, 1, Suppl. II, 15; 4. BIARA C. G.: Circulat. Res. (1967), 21—1, Suppl. II, 47; 5. BLÜMEL G., KLAUSER G., NEUMAYER A., PESCHL L.: Med. Welt. (1967), 46, 2751; 6. COCHRANE C. G., MÜLLER-EBERHARD H. J.: J. Exp. Med. (1968), 2, 371; 7. BONA C.: Stud. Cerc. Med. Int. (1967), 1, 17; 8. BRAUN-MENENDEZ E., FASCIOLO J. C., LELOIR L. F., MUNOZ J. M.: J. Physiol. (1940), 98, 283; 9. COLLIER H. O.: J. Endeavour (1968), 27, 14; 10. DE DUVE C.: CIBA Found. Symp. „Lysosomes”; 11. DÓCZY P., KIFOR E., MÓZES MAGDA: sub tipar; 12. DONAL-

12. DSON V. H.: J. Exp. Med. (1968), 3, 411; 13. ELLIOTT D. F., LEWIS G. P., HORTON E. W.: Biochem. Biophys. Res. Comm. (1960), 3, 87; 14. EMMRICH R.: Z. Ges. Inn. Med. (1965), 13, 393; 15. ERDŐS B.: Adv. Pharmacol. (1966), 20, 93; 16. FAARUP P.: Acta Path. Microbiol. Scand. (1967), 71/4, 509; 17. GOLDBLATT H.: J. Exp. Med. (1938), 59, 347; 18. GREENBAUM L. M., KIM K. S.: Brit. J. Pharmacol. (1967), 29, 238; 19. HABERMANN M.: D. Med. Wschr. (1967), 93, 40; 20. HALPERN B. N.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1964), 115, 273; 21. JONASSON O., BECKER E. L.: J. Exp. Med. (1966), 123, 509; 22. KELLERMAYER R. W., RATNOFF O. D.: J. Lab. Clin. Med. (1967), 3, 366; 23. KELLERMAYER R. W.: J. Lab. Clin. Med. (1967), 3, 372; 24. LAPIS K.: Orv. Hetil. (1968), 15, 785; 25. LUSZTIG G., SZABÓ ZSUZSA, JÓZSA L.: Folia Haemat. (1966), 35, 56; 26. MARUZZI G. H., NEUCI J.: Riv. Pat. Clin. Sper. (1966), 7, 529; 27. NG. K.K.F., VANE J. R.: Nature (1968), 218, 144; 28. PAGE I. H.: Physiol. Rev. (1958), 38, 277; 29. POLAK F.: Z. Ges. Inn. Med. (1967), 22, 375; 30. RATNOFF O. D.: J. Exp. Med. (1965), 5, 905; 31. RATNOFF O. D., NAFF G. B.: J. Exp. Med. (1967), 125, 337; 32. ROCHA E., SYLVA M., BERALDO W. T., ROSENFELD G.: Am. J. Physiol. (1949), 156, 261; 33. SCHWAAB J.: Nature (1962), 195, 345; 34. STOKES G. S., NEWSOME H. H., Jr., FISMAN E., BARTER F. C.: Med. J. Aust. (1967), 54, 283; 35. TIGERSTEDT R., BERGMANN P. G.: Scand. Arch. Physiol. (1898), 8, 223; 36. VEYRAT R., BRUNNER H. R., MANNING E. L., MÜLLER A. F.: J. Urol. Nephrol. (1967), 73, 271; 37. WERLE E., GÖTZE W., KEPLER A.: Biochem. Z. (1937), 289, 217; 38. WERLE E.: D. Med. Wschr. (1967), 92, 1573.
-