

References

- [1] R. Macinelli, P. Tonali, R. Romani, A. Tringali, R. Vargiu, G.B. Azzena, *Mechanical properties of smooth muscle portal vein in normal and dystrophin-deficient (mdx) mice*, *Experimental Physiology*, vol. 84, 1999, pp. 929-940
- [2] Е.Б. Манухина, *Воротная вена и ее сократительная функция в норме и патологии*, *Успехи физиологических наук*, том 19, № 3, 1988, стр. 45-66
- [3] В.Г. Пинелис, М.О. Лоншамп, *Влияние эндотелина-I на Na^+/H^+ обмен в гладкомышечных клетках сосудов*, *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, № 12, 1992, стр. 594-596
- [4] T.B. Bolton, *Calcium events in smooth muscles and their interstitial cells; physiological roles of sparks*, *Journal of Physiology*, vol. 570, no. 1, 2006, pp. 5–11.
- [5] O.V. Povstyan, D.V. Gordienko, M.I. Harhun & T.B. Bolton, *Identification of interstitial cells of Cajal in the rabbit portal vein*, *Cell Calcium*, vol. 33, 2003, pp. 223–239.

EFECTELE NESPECIFICE ALE ESTROGENILOR

Tatiana Cucu, Cristina Cucu

(Conducător științific: doctor în medicină, conferențiar universitar, Nicolae Demişcan)
Catedra Fiziologia Omului și Biofizică, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

The non-specific effects of estrogens

The effects of estrogens upon the cardiovascular system are: prevention of atherosclerosis, improvement of the lipid profile and vasodilation. The effects of estrogens upon the digestive system are: reduction of the intestinal peristalsis and increase of absorption. Estrogens also have neurotrophic and neuroprotective effects, along with the prevention of brain ischemia, they have an antidiabetic action, increase the retention of water and sodium, protect the skeletal system and increase blood coagulation. Estrogens also maintain the normal structure of skin in women by promoting keratinocytes and fibroblasts proliferation, and by stimulating its vascularization.

Rezumat

La nivelul sistemului cardiovascular, estrogenii au efect antiaterosclerotic, de ameliorare a profilului lipidic și de vasodilatare. La nivel digestiv, estrogenii micșorează peristaltismul intestinal, favorizând absorbția. Estrogenii mai posedă efect neurotrofic, neuroprotector și antiischemic cerebral, au acțiune antidiabetică, favorizează retenția de apă și sodiu, au efect protector asupra țesutului osos, majorează coagulabilitatea sîngelui. La nivelul pielii, estrogenii mențin structura ei normală la femei prin promovarea proliferării keratinocitelor, fibroblastelor, prin stimularea vascularizării pielii.

Introducere

Estrogenii sunt hormoni sexuali feminini, de origine steroidă, fiind reprezentați de estradiol (cel mai activ), estronă și estriol (mai puțin activi). Prin penetrarea estrogenilor în celulele-țintă (din uter, vagin, glanda mamară, sistemul hipotalamo-hipofizar, oase, ficat etc.) și fiind transportați în nucleu, aceștia se cuplează cu receptorii estrogenici ($ER\alpha$ și $ER\beta$), interacționînd ulterior cu ADN și cu proteine celulare specifice, realizînd modularea expresiei și transcripției unor gene și inducînd sinteza proteinelor în celule.

Pe lîngă efectele specifice asupra organelor sexuale și asupra dezvoltării sexuale la femei (stimularea proliferării și dezvoltării uterului, vaginului și glandelor mamare, proliferarea

mucoasei uterine, maturarea epiteliului vaginal, declanșarea menstruației, maturarea organelor sexuale, dezvoltarea caracterelor sexuale secundare etc.), estrogenii mai posedă și efecte nespecifice, la nivelul altor organe și sisteme de organe, acestea fiind expuse în cele ce urmează.

a) Efectele estrogenilor asupra sistemului cardiovascular:

Estrogenii previn bolile cardiovasculare la femei, explicația posibilă fiind efectul lor antiaterosclerotic. Efectele lor pozitive sunt atribuite ameliorării profilului lipidic și, de asemenea, acțiunii directe a lor asupra endoteliului vascular și musculaturii netede a vaselor sangvine. Estrogenii pot afecta și ultimele stadii ale aterogenezei și, nu în ultimul rind, pot dereglă reactivitatea vaselor aterosclerotice, ducând astfel la vasodilatație.

Efectele pozitive ale estrogenilor asupra profilului lipidic se manifestă prin mărirea producerii de lipoproteine cu densitate înaltă (HDL) datorită diminuării activității lipazei endoteliale hepatice și reducerii catabolismului HDL. Dozele farmacologice de estrogeni de asemenea scad concentrațiile plasmatiche de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) – principalii transportori de colesterol în circuitul sangvin- prin mărirea numărului și sensibilității receptorilor hepatici pentru LDL. Conform unor studii, estrogenii modifică compoziția LDL, măbind conținutul de trigliceride și fosfolipide, aceasta avînd ca rezultat formarea unei molecule mai puțin bogate în colesterol, ceea ce ar putea reduce absorbția de colesterol. Cu toate acestea, estrogenii mai măresc și sinteza lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL), ducînd la mărirea trigliceridelor în sînge.

Acțiunea directă a estrogenilor asupra endoteliului vascular se explică prin diminuarea influxului de calciu voltaj-dependent în aceste celule și prin mărirea expresiei genelor implicate în producerea vasodilatatorilor, cum ar fi prostacilinele și oxidul nitric (NO). Aceasta duce la dilatarea arterelor coronare, prevenind astfel ischemia țesutului miocardic și cardiopatia ischemică.

Unele studii au arătat că estrogenii inhibă proliferarea celulelor musculare netede din pereții vasculari, acest fapt putînd avea și el un rol major în prevenirea aterosclerozei.

b) Efectele estrogenilor asupra sistemului digestiv:

Celulele epiteliale intestinale conțin receptori estrogenici (ER), care sunt capabili de reglarea transcripției genelor, astfel elucidîndu-se rolul estrogenilor în fiziologia tractului gastrointestinal. Ca urmare a interacțiunii directe a estrogenilor cu ER intestinali, are loc micșorarea peristaltismului, ceea ce favorizează absorbția intestinală, dar și predispune la constipații.

c) Efectele estrogenilor asupra sistemului nervos:

Estrogenii influențează direct funcția cerebrală prin intermediul receptorilor estrogenici localizați pe neuronii din mai multe regiuni ale creierului. Efectele lor sunt atât neuroprotective, cît și neurotrofice. A fost demonstrat că estrogenii protejează neuronii izolați in vitro de către stresul oxidativ, leziunile ischemice, hipoglicemie, precum și de către proteina amiloidă, care este implicată în patogenia maladiei Alzheimer. În același timp, ei stimulează producerea factorilor de creștere a nervilor, promovînd astfel creșterea și viabilitatea neuronală, reparația neuronilor lezați și a ramificațiilor dendritice.

La nivelul sinapselor neuronale, estrogenii măresc concentrația de neurotransmițători, cum ar fi cea de serotonină, dopamină și norepinefrină, acționînd asupra eliberării, recaptării și inactivării lor enzimatic. În afară de aceasta, mai măresc și numărul de receptori pentru acești neurotransmițători. Astfel, administrarea estradiolului induce o mărire semnificativă a captării de serotonină în cortexul frontal și hipotalamus, mecanism implicat în reglarea dispoziției. La femeile de vîrstă reproductivă, a fost demonstrat că nivelele serice de estradiol corelează pozitiv cu nivelele de serotonină, iar la femeile după menopauză, nivelul sangvin de serotonină este scăzut. În aceste studii, administrarea de estradiol ridică nivelul de serotonină la valoarea celei premenopauzale. Estrogenii de asemenea sunt competitivi cu triptofanul, precursorul serotoninei,

pentru situsurile de cuplare de pe albuminele plasmatică, făcând astfel triptofanul mai accesibil sistemului nervos central.

Prin inhibarea competitivă a enzimei ce inactivează norepinefrina, estrogenii provoacă un efect stimulator similar celui ale multor preparate antidepresante, iar prin reducerea activității MAO mărește nivelele de serotonină și catecolamine în creier. Estrogenii de asemenea stimulează producerea de endorfine și substanțe opioide de către hipotalamus.

Un alt efect semnificativ al estrogenilor asupra țesutului cerebral este stimularea vascularizării cerebrale, posibil prin mecanisme similare celor ce au loc și la nivelul arterelor coronare (prin cuplare cu receptorii situați în endoteliu și stimulării eliberării de oxid nitric, ce cauzează vasodilatarea).

O altă acțiune asupra vascularizării cerebrale se manifestă prin efectul antiinflamator al estrogenilor la nivelul pereților vasculari, protejându-i de lezarea prin citokine și radicali liberi, și împiedicând formarea plăcilor aterosclerotice, având ca rezultat prevenirea formării zonelor ischemice ale țesutului cerebral.

d) Efectele estrogenilor asupra sistemului endocrin:

Cantități mici de estrogeni ameliorează metabolismul glucidic și chiar reduc hiperglicemia în diabetul zaharat insulinorezistent. Mecanismul ar fi modificarea sensibilității receptorului insulinei sau, posibil, inhibiția degradării insulinei.

Ingestia de estrogeni sintetici stimulează producerea hepatică de globuline, inclusiv a globulinei ce fixează tiroxina. Astfel, sunt crescute nivelele totale de tiroxină cu o creștere a fracției legate. Cu toate acestea, nivelul tiroxinei nelegate nu este influențat de către ingestia de estrogeni.

Similar globulinei ce fixează tiroxina, estrogenii măresc producerea hepatică de transcortină, măbind nivelul corticosteroizilor transportați în sânge.

Estrogenii mai induc și creșterea hepatică de angiotensinogen, ceea ce duce la mărirea secundară a angiotensinei și, ca rezultat, a aldosteronului. Aceasta contribuie la retenția compensatorie a apei și natriului de către rinichi, și favorizează expansiunea lichidului intravascular în cel extracelular cu apariția edemelor. Cu toate acestea, se consideră că acestea sunt efecte dozo-dependente.

În urma unei serii de cercetări pe animale a fost demonstrat că receptorii estrogenici ER α situați în hipotalamus, și anume în nucleul ventromedial, controlează ingestia de alimente, cheltuielile de energie și distribuția corporală a țesutului adipos. Atunci când acești receptori erau distruși, animalele începeau imediat să mănânce mai multă mîncare, să cheltuie mai puțină energie și să acumuleze țesut adipos.

e) Efectele estrogenilor asupra sistemului osos:

Estrogenii inhibă resorbția osoasă, manifestînd în acest mod antagonism cu parathormonul, datorită inducerii directe a apoptozei osteoclastelor printr-un mecanism mediat de receptorii estrogenici.

Conform unor studii recente, estradiolul stopează activarea enzimei caspaza-3 – enzimă ce joacă un rol central în apoptoza osteoblastelor, favorizînd astfel formarea țesutului osos.

f) Efectele estrogenilor asupra pielii:

Este binecunoscut faptul că estrogenii sunt importanți în menținerea structurii normale a pielii la femei.

Activitatea mitotică înaltă în epidermul uman și al rozătoarelor poate fi cauzată de estrogeni. Unele studii au demonstrat faptul că keratinocitele expresează pe membrana sa un receptor estrogenic (ER) și că estrogenii sunt implicați în progresarea carcinoamelor de celule bazale și scuamoase, la fel ca și în cancerul mamar și de prostată.

Există două tipuri distincte de ER intracelulari (ER α și ER β), care se cuplează cu 17 β -estradiolul cu o afinitate similară. Mai mult decît atît, recent a fost demonstrat faptul că în unele țesuturi estrogenii pot semnaliza și printr-un receptor membranal. Efectele estrogenului asupra

keratinocitelor umane se realizează predominant prin ER β , iar pînă nu demult se considera că în piele există un singur receptor estrogenic ER α .

Rolul protector al estrogenilor asupra epidermului uman poate fi explicat prin aceea că estradiolul previne apoptoza indusă de către peroxidul de hidrogen în keratinocite prin promovarea expresiei bcl-2. Mai mult decît atît, estradiolul inhibă producerea citokinelor implicate în atragerea macrofagelor spre focarul de inflamație.

Pe lîngă influența lor asupra proliferației keratinocitelor, estrogenii influențează și grosimea pielii prin stimularea sintezei, maturației și metabolismului colagenului, fibroblastele dermale fiind identificate în unele studii drept celule-țintă ale estrogenilor, ceea ce prezintă importanță în cicatrizarea plăgilor. Se pare că estrogenul reglează toate fazele cicatrizării epiteliale datorită efectelor sale asupra celulelor implicate în inflamație, asupra epitelizării, angiogenezei, depozitării de matrice extracelulară și remodelării tisulare.

Pe lîngă aceasta, estrogenii stimulează vascularizarea pielii datorită acțiunii vasodilatatoare, au efect inhibitor asupra creșterii foliculului de păr, reduc dimensiunile și inhibă secreția glandelor sebacee la ambele sexe, stimulează pigmentarea pielii, melanocitele fiind celule sensibile la acțiunea estrogenilor, dar mecanismele prin care se realizează aceste acțiuni sunt incomplet studiate.

g) Efectele estrogenilor asupra sîngelui:

Una dintre primele complicații ale contraceptivelor orale pe bază de estrogeni a fost creșterea incidenței bolilor tromboembolice. Explicația rezidă în faptul că estrogenii contribuie la majorarea concentrației factorilor de coagulare II, VII, IX și X, fibrinogenului datorită stimulării producerii lor hepatice și, de asemenea, reduc nivelul antitrombinei III. Se consideră că aceste modificări ale coagulabilității sangvine induse de estrogeni sunt dozo-dependente, deoarece dozele de mai puțin de 50 μ g au un impact mic sau nu au deloc influență asupra factorilor de coagulare enumerați mai sus.

Concluzii

1. Estrogenii, prin efectele lor nespecifice, influențează asupra tuturor sistemelor funcționale ale organismului: sistemul cardiovascular, sistemul digestiv, sistemul nervos, sistemul endocrin, sistemul osos, piele, sînge.
2. De regulă, această acțiune este benefică pentru organism, efectele pozitive fiind: efectul antiaterosclerotic, de ameliorare a profilului lipidic, antiischemic, de favorizare a absorbției intestinale, funcția neurotrofică și neuroprotectoare, reglarea stării psihoemoționale, efectul antidepresant, antidiabetic, de control al ingestiei de alimente și a distribuției corporale a țesutului adipos, de inhibiție a resorbției osoase și de stimulare a formării țesutului osos, de menținere a structurii normale a pielii la femei, de cicatrizare epitelială.
3. Însă este necesar de a lua în calcul și efectele adverse ale estrogenilor, descrise în literatură, acestea fiind: hipertrigliceridemia, predispunerea la constipații, mărirea nivelurilor de tiroxină și corticosteroizi în sînge (fracțiile legate), de retenție a apei și natriului în organism, activitatea proliferativă înaltă a epidermului (ce poate duce, în unele cazuri, la progresarea cancerului de piele, mamar și de prostată), și, nu în ultimul rînd, efectul de hipercoagulabilitate sangvină.

Bibliografie

1. Ghicavîi V., Bacinschii N., Bumacova L., Gușuică Gh., Podgurschi L. – Farmacologie clinică – Chișinău, 2010
2. Ramos, D, Stanczyk, F, et al - Metabolic and Endocrinologic Effects of Steroidal Contraception - Glob. libr. women's med, 2009
3. Shepherd J., - Effects of Estrogen: Estrogen and the Brain– www.medscape.com

4. Stevenson S. ; Nelson L. D. ; Sharpe D. T. ; Thornton M. J. - 17 β -Estradiol regulates the secretion of TGF- β by cultured human dermal fibroblasts - Journal of biomaterials science - 2008, vol. 19, no8, pp. 1097-1109
5. Takashi Kameda, Hiroshi Mano et al. - Estrogen Inhibits Bone Resorption by Directly Inducing Apoptosis of the Bone-resorbing Osteoclasts - (2010) - www.academic.research.microsoft.com
6. Thomas M., Xu X., Norfleet A.M., Watson C. - The presence of functional estrogen receptors in intestinal epithelial cells - Endocrinology January 1, 1993 vol. 132 no. 1 426-430
7. Thornton M.J. - Oestrogen functions in skin and skin appendages - June 2005, Vol. 9, No. 3 , Pages 617-629
8. Vischer U. - Estrogens and atherosclerosis: a direct protective effect on the IGH vascularwall? - European Journal of Endocrinology (1997) 137 343-344
9. www.glowm.com
10. www.sciencedaily.com

PROTEINELE ȘOCULUI TERMIC

Eduard Bobuțac, Irina Mîțu

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică

(Conducător științific Vasile Lutan, doctor habilitat, profesor universitar)

Summary

Heat shock proteins

The paper presents information on the history, discovery, chemical structure, classification and biological role of heat shock proteins (stress proteins) in non-specific cell resistance and the ability of these substances in pathological implications.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate informații referitor la istoria descoperirii, structura chimică, clasificarea și rolul biologic al proteinelor șocului termic (proteine de stres) în rezistența nespecifică celulară și posibilitatea implicațiilor acestor substanțe în patologie.

Actualitatea

Importanța proteinelor șocului termic pentru știința biologică și medicină este determinată de rolul acestor substanțe în menținerea rezistenței nespecifice a celulelor la acțiunea factorilor nocivi și eventuala implicarea în practica medicală în tratamentul diferitor patologii (insuficiența circulatorie, cancer și a.).

Proteinele șocului termic (Heat shock proteins, HSP) reprezintă un grup de proteine cu structură similară, sintetizate de celule în cazul expunerii acțiunii diferitor factori nocivi din care cauză mai sunt denumite și proteine de stres celular.

S-a demonstrat, că sinteza HSP reprezintă o reacție universală adaptativă a celulei îndreptată spre creșterea rezistenței nespecifice în condiții de stres.

Istoria

Proteinele șocului termic au fost descoperite de către geneticianul Ferruccio Ritossa în 1962 în cercetările cromozomilor politeni din glandele salivare ale larvelor de Drozofila. În una din experiențe, accidental a crescut temperatura în termostat ceea ce a condus la moartea insectelor. Din curiozitate acestea nu au fost aruncate, ci au fost cercetate. S-a observat, că în unele regiuni ale cromozomilor au apărut umflături (pufuri),