

---

## STUDII ŞI SINTEZE

---

### REACTIVITATEA VASCULARĂ PERIFERICĂ ÎN DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ: ROLUL ANG 1-7 ŞI RECEPTORILOR MAS

Ciobanu Lucia – dr. în med., conf. cercetător,  
Cobeţ Valeriu – dr. hab. în med., conf. universitar,  
Todiraş Mihai – dr. hab. în med., conf. universitar,  
Popovici Mihail – dr. hab. în medicină, profesor universitar, academician al AŞM  
Institutul de Cardiologie  
luciaciobanu001@gmail.com

#### Rezumat

Unul din peptidele endogene ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, Ang 1-7, este tratat drept un factor cu proprietăți vasculare benefice. Acest studiu a demonstrat, că în disfuncția endotelială diabetogenă reactivitatea inelelor izolate de șobolan la stimulare colinergică este afectată, iar vasorelaxarea mediată prin Ang 1-7 este preservată. Beneficiul axei Ang (1-7)-receptorii *mas* se impune și prin potențarea efectului vasoconstrictor al Ang II în condițiile blocării receptorilor *mas* și atenuarea acestuia pe fondalul acțiunii Ang 1-7.

**Cuvinte-cheie:** relaxarea vasculară, receptorii *mas*

**Summary: Vascular peripheral reactivity in the endothelial dysfunction: the role of Ang 1-7 and *mas* receptors**

One of renin-angiotensin-aldosterone endogen peptides, Ang 1-7, is treated as a factor with benefit vascular properties. This study showed that the cholinergic stimulation induced reactivity of isolated rat aorta rings is impaired in diabetogenic endothelial dysfunction, while Ang 1-7 mediated vasorelaxation is preserved. The Ang (1-7)- *mas* receptor axis benefit is also manifested by augmentation of the Ang II induced vasoconstriction in conditions of *mas* receptor blocking and its blunting during Ang 1-7 action.

**Key words:** vascular relaxation, receptors *mas*

**Резюме: Периферическая сосудистая реактивность при эндотелиальной дисфункции: роль ангиотензина 1-7 и *mas* рецепторов**

Один из эндогенных пептидов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензин 1-7, трактуется как фактор с положительными сосудистыми свойствами влияет на сосудистую реактивность. Данное исследование показало нарушение холинергической реактивности изолированных аортальных колец крысы с диабетической эндотелиальной дисфункцией, в то время как вазорелаксация опосредованная ангиотензином 1-7 сохранена. Значимость оси ангиотензин (1-7)-*mas* рецептор доказана и феноменом усиления вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II в условиях блокады *mas* рецепторов или его подавления на фон действия ангиотензина 1-7.

**Ключевые слова:** сосудистое расслабление, рецепторы *mas*

---

**Introducere.** Disfuncția endotelială, manifestată prin reducerea expresiei enzimei de sinteză constitutivă a oxidului nitric (NO) cantonată pe endoteliocitul vascular și/sau cardiac (NOsec) reprezintă atât unul din mecanismele incipiente ale afecțiunilor cardiovasculare, cât și un substrat molecular de susținere și exacerbare a evoluției acestora [1, 2]. Carența de NO, precum și altor factori derivați de endoteliu (e.g. prostaciclina, factorul de hiperpolarizare) declanșează direct sau intermediat unele evenimente inerente remodelării funcționale și structurale vasculare și miocardice:

- Creșterea expresiei moleculelor de adeziune

intercelulară și citokinelor proinflamatoare, potențarea răspunsului inflamator nespecific, fenomene propice dezvoltării leziunilor aterosclerotice ale vaselor. În acest context este deosebit de importantă majorarea conținutului proteinei C reactive în aterom, expresiei proteinei de cheomoatractie a monocitelor 1 (MCP-1) și a receptorilor către oxi-LDL.

- Creșterea expresiei și activității metaloproteinazelor matricei extracelulare, cantității mieloperoxidazei monocitare și a radicalilor liberi de oxigen, fapt ce rezultă în degradarea capsulei fibrinice a ateromului coronarian, destabilizarea plăcii și evoluția evenimentelor coronariene acute.

- Periclitarea efectului vasodilatator al mediatorului parasimpatic și augmentarea acțiunii vasoconstrictoare a factorilor neuroendocrini, în primul rând, asupra arterelor de calibr mic și arteriolelor, generând evoluția hipertensiunii arteriale, iar în cord – diminuarea rezervei funcționale coronariene, aceasta fiind determinată și de compromiterea coronarodilatației metabolice induse prin bradikinină și adenozină și mediate în parte prin endoteliu.

- Augmentarea acțiunii mitogene și de creștere a angiotensinei II (Ang II), endotelinei-1 (ET-1) și norepinefrinei (NE), repercusiunile căreia se impun prin creșterea grosimii intimă-medie a arterelor, hipertrofia miocardului, sinteza exagerată a colagenului interstițial în detrimentul funcției lusitrope a cordului.

- Formarea și hiperplazia neointimei, care în consonanță cu diminuarea expresiei și cantității micro-ARN-143/145 ce condiționează migrarea celulelor musculare netede vasculare cu fenotip secretor (sau sintetic) pe fondalul degradării colagenului fibrilar al matricei extracelulare, reprezintă, potrivit datelor noastre obținute în cercetările anterioare, un mecanism oportun al restenozei intra-stent (RIS) după angioplastia coronariană cu implantare de stent [3].

Studiile recente aduc la apel încă o contribuție certă a NO privind reactivitatea vasculară – medierea efectelor vasculare ale angiotensinei 1-7 (Ang 1-7), un heptapeptid format în cadrul clivării angiotensinei 1-9 (Ang I) sub acțiunea enzimei clasice de conversie a angiotensinei I (endopeptidaza sau kininaza II, ACE) sau a Ang II sub acțiunea prolinendopeptidazei (enzima de alternativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ACE2). Robson Santos și colab. (2003) printre primii au demonstrat afinitatea Ang 1-7 față de receptorul proteic G codat de protooncogenă *Mas*, receptorul respectiv al heptapeptidului fiind, astfel, desemnat drept receptorul *mas*, activarea căruia în cercetările autorilor a determinat relaxarea aortei murine și efect diuretic, creșterea sintezei acidului arahidonic și eliberarea de NO [4].

Pe parcursul ultimului deceniu au fost trecute în evidență mai multe proprietăți funcționale importante ale Ang 1-7 [5, 6, 7, 8]:

1. Relaxarea vasculară periferică și coronariană prin intermediul NO și prostaciclinoi eliberate în urma activării receptorilor *mas* endoteliali. Stimularea NOsec de către Ang 1-7 poate fi realizată și prin mecanism dependent de Akt, mediatorul principal al acțiunii insulinei. Totodată, este cunoscută vasodilatarea Ang 1-7 indusă și prin intermediul receptorilor  $AT_2$ .

2. Contracarea efectelor Ang II: vasoconstricției, acțiunii proliferative, proinflamatorii și de activare a stresului oxidativ prin intermediul NAD(P)H,

de perturbare a baro-reflexelor cardiovasculare etc. Remarcabil, că Ang 1-7 *per se* reduce rata de sinteză a colagenului, chiar dacă fibroblaștii sunt activați de alți factori neuroendocrini (e.g. ET-1).

3. Creșterea bio-fezabilității sistemului NO-GMPc, precum și a sistemului de angajament al celulelor endoteliale progenitoare în restabilirea celulară a endoteliului alterat, în special în impactul diabetogen.

4. Ameliorarea evoluției leziunilor aterosclerotice și micșorarea aterogenității apo-B-lipoproteinelor și a trigliceridelor circulante bogate în apo-C-lipoproteine, care conduc la creșterea expresiei MCP-1 și infiltrarea monocitelor în spațiul subendotelial, prin ce se accentuează răspunsul inflamator în peretele vascular. Totodată, Ang 1-7 modulează migrarea celulelor musculare netede stimulată de Ang II și, deci, rata de hiperplazie a neointimei, beneficiu însemnat vizavi de dezvoltarea RIS, în deosebi în disfuncția endotelială diabetogenă (DED).

5. Se anunță de asemenea pertinent efectul de prevenire sau atenuare a accidentului vascular cerebral al Ang 1-7 asociat cu revirimentul heptapeptidului asupra memoriei și altor funcții cognitive, precum și acțiunea de stimulare a captării glucozei de către celule, lipolizei și de micșorare a rezistenței receptorilor către insulină. Blocarea receptorilor *mas* reduce considerabil fosforilarea Akt de către Ang 1-7 în țesutul adipos, hepatic și mușchii scheletici, fapt ce indică asupra rolului acestora din țesutul extracardiac.

Semnificația axei ACE2 - Ang (1-7) – receptorii *mas* în homeostazia circulatorie este determinată și de faptul că inhibitorii ACE nu influențează rata de formare a Ang 1-7 mediată de ACE2 și poate fi, deci, o țintă terapeutică de valoare în cardiologie.

A. Ferreira și colab. (2012) consideră, că abordarea terapeutică a afecțiunilor cardiovasculare prin modularea acestei axe poate avea la bază cel puțin 2 tentative: 1) creșterea activității ACE2, prin ce se va amplifica convertirea Ang II în Ang 1-7 și 2) stimularea receptorilor *mas* prin administrarea ligandului natural (*i.e.* Ang 1-7) sau a analogilor sintetici [9]. Studiile preclinice sunt soldate deja cu anumite rezultate promițătoare. În acest context este de menționat, că oricare evidențe ce vizează rolul axei ACE2 - Ang (1-7) – receptorii *mas* în afecțiunile cardiovasculare sunt conceptual oportune și propice elaborărilor terapeutice.

**Scopul studiului:** Evaluarea *in vitro* a reactivității aortei în DED.

**Material și metode.** Disfuncția endotelială diabetogenă s-a reprodus la șobolanii albi de laborator prin administrarea i/p a streptozotocinei în doză de 50 mg/kg timp de 5 zile, model acceptat în cardiologia fun-

damentală [10]. Streptozotocina reprezintă un agent antineoplasic sintetic, care acţionează alterativ asupra celulelor beta din pancreasul endocrin, inducând apariţia rapidă a deficienţei de insulină şi dezvoltarea diabetului zaharat insulino-dependent. Inelele izolate de aortă au fost perfuzate în baia de organ izolat TSE (Germania) cu soluţia clasică Krebs fără recirculaţie, barbotată cu carbogen la temperatura 37°C, utilizând traductorul izometric (837004 TSE). Contractilitatea maximă a inelelor vasculare a fost indusă prin depolarizare cu soluţia de KCl (50 mM), iar acest platou constrictor a servit drept indice de referinţă (100%) pentru compararea nivelelor vasoconstrictoare inerente acţiunii fenilefrinei (Phe), NE, ET-1 şi Ang II în diferite concentraţii aplicate ( $10^{-7}$ - $10^{-6}$  M). Vasoconstricţia prin depolarizare reflectă capacitatea maximă de contracţie a musculaturii vasculare determinată de influxul cationilor de calciu în mioplasmă pe fondalul declanşării potenţialului de acţiune a celulei musculare vasculare netede şi nu angrenează efectele de contracţare a efectelor vasoconstrictorii inerente endoteliului. Reactivitatea vasculară endoteliu dependentă s-a estimat prin administrarea în baia izolată a carbacolului ( $10^{-7}$ - $10^{-5}$  M), analogul sintetic al acetilcolinei, în platoul constrictor indus prin Phe ( $10^{-6}$  M). Efectul vasotrop al Ang 1-7 ( $10^{-7}$ - $10^{-5}$  M), de asemenea s-a atestat prin administrarea ei în platoul constrictor al Phe. Pentru a estima paternul de concurenţă între acţiunea Ang 1-7 şi a Ang II, efectul octapeptidului s-a apreciat pe fondalul acţiunii Ang 1-7 şi a antagonistului receptorilor *mas*, A779, datele fiind comparate cu evidenţele lotului-martor (MR).

**Rezultate.** Acţiunea fenilefrinei (agonistului receptorilor alpha-1-adrenergici) pe fondalul impactului diabetogen s-a manifestat printr-un platou constrictor semnificativ elevat comparativ cu paternul martor, valoarea relativă a acestuia din nivelul contracţiei aortei prin depolarizare fiind prezentată în tab. 1. Astfel, platoul constrictor Phe în DED constituie în medie 51,2% ( $10^{-7}$  M) şi 73,2% ( $10^{-6}$  M) din nivelul contracţiei induse prin depolarizare, acesta fiind cu 28,6% ( $p < 0,05$ ) şi 34,3% ( $p < 0,01$ ) peste nivelul martor.

Tabelul 1

**Valorile platoului constrictor al aortei la acţiunea fenilefrinei ( $10^{-7}$  -  $10^{-6}$  M)**

Fenilefrină ( $10^{-7}$ M)		Fenilefrină ( $10^{-6}$ M)	
Martor (n=9)	DED (n=10)	Martor (n=9)	DED (n=10)
39,8±2,6%	51,2±3,4% +28,6% vs MR, $p < 0,05$	54,5±3,6%	73,2±4,4% +34,3% vs MR, $p < 0,01$

Efectul vasoconstrictor al NE asupra inelelor izolate de aortă a fost în ambele loturi net mai slab

faţă de răspunsul vasului izolat indus prin Phe, fapt determinat de activarea nu numai a receptorilor alpha-1-adrenergici de pe miocitul neted vascular, dar şi a receptorilor alpha-2-adrenergici cantonaţi pe celula endotelială, ce rezultă în eliberarea de oxid nitric (tab. 2).

Tabelul 2

**Valorile platoului constrictor al aortei la acţiunea NE şi ET-1 ( $10^{-7}$  -  $10^{-6}$  M)**

NE ( $10^{-7}$ M)		NE ( $10^{-6}$ M)	
MR (n=9)	DED (n=10)	MR (n=9)	DED (n=10)
28,3±1,9%	39,6±2,7% +40% vs MR, $p < 0,01$	41,9±3,2%	59,6±4,1% +42,2% vs MR, $p < 0,01$
Endotelina-1 ( $10^{-7}$ M)		Endotelina-1 ( $10^{-6}$ M)	
MR (n=9)	DED (n=10)	MR (n=9)	DED (n=10)
58,4±3,1%	78,7±4,9% +34,8% vs MR, $p < 0,01$	73,2±4,6%	93,4±6,1% +27,6% vs MR, $p < 0,01$

Cu toate acestea, în DED platoul constrictor al NE s-a estimat semnificativ superior paternului martor cu 40-42,2% ( $p < 0,01$ ). Cel mai potent efect vasoconstrictor al factorilor neuroendocrini naturali realizat pe inelele de aortă atât în DED, cât şi în lotul-martor, a fost iminent endotelinei 1 (tab. 2). Acţiunea ET-1 în concentraţia  $10^{-7}$  M s-a impus în cadrul DED printr-un platou constrictor care constituie aproape 79% din valoarea răspunsului constrictor maxim, iar în concentraţia de  $10^{-6}$  M acesta a elevat în medie la cote de 93,4%, ceea ce este cu 27,6% peste nivelul atins la stimularea aortei intacte ( $p < 0,01$ ).

Acţiunea Ang II asupra inelelor de aortă, deşi a indus un răspuns constrictor inferior celui adrenergic şi endotelinic, s-a impus în DED prin cea mai mare elevare faţă de paternul martor şi fost net potenţată pe fondalul blocării receptorilor *mas* prin antagonistul A779 (tab. 3).

Tabelul 3

**Răspunsul constrictor al aortei la acţiunea Ang II şi blocarea receptorilor *mas***

Ang II ( $10^{-6}$ M)		A799 ( $10^{-6}$ M) + Ang II ( $10^{-6}$ M)	
MR (n=9)	DED (n=10)	MR (n=9)	DED (n=10)
29,7±2,1%	45,1±3,3% +51,9% vs MR, $p < 0,001$	39,6±3,4% +33,3% vs Ang II, $p < 0,05$	61,5±4,2% +36,4% vs Ang II, $p < 0,05$ +55,3% vs MR, $p < 0,01$

Platoul constrictor al Ang II în DED constituie 45,1% din contracţia prin depolarizare şi cu 59,1% depăşeşte indicele martor. Acţiunea Ang II pe fondalul blocării receptorilor *mas* s-a impus în lotul-martor cu elevarea platoului constrictor cu 33,3% ( $p < 0,05$ ) şi

cu 36,4% în DED ( $p < 0,05$ ), fapt ce a condus la majorarea decalajului între DED și martor până la 55,3% ( $p < 0,01$ ).

Un aspect oportun al interacțiunii Ang 1-7 și Ang II poate fi consemnat și prin capacitatea Ang 1-7 de a reduce efectul vasoconstrictor al Ang II, când stimularea receptorilor *mas* anticipează acțiunea octapeptidului (tab. 4).

Tabelul 4

**Platoul constrictor al acțiunii Ang II, inclusiv pe fondalul premedicației cu Ang 1-7**

Ang II ( $10^{-6}$ M)		Ang 1-7 ( $10^{-6}$ M) + Ang II ( $10^{-6}$ M)	
Martor (n=9)	DED (n=10)	Martor (n=9)	DED (n=10)
29,7±2,1%	45,1±3,3% +51,9% vs MR, $p < 0,001$	17,9±1,5% -39,7% vs Ang II $p < 0,05$	30,3±2,8% -32,8% vs Ang II, $p < 0,05$ +69,3% vs martor, $p < 0,01$

În acest context merită atenție faptul, că Ang 1-7 a diminuat semnificativ platoul constrictor al Ang II în DED la cote apropiate de fenomenul atestat în lotul-martor: -32,8 *versus* -39,7%. Astfel, platoul constrictor al inelelor de aortă în DED la acțiunea Ang II pe fondalul acțiunii Ang 1-7 devine practic egal cu nivelul constrictor martor indus prin Ang II (30,3±2,8 vs 29,7±2,1%), discrepanța de 51,9% fiind redusă până la 2%. Important de menționat, că acțiunea Ang 1-7 în platoul constrictor al inelelor izolate de aortă indus prin Phe ( $10^{-6}$  M) s-a manifestat în DED prin efect vasorelaxant cu devieri nesemnificative față de paternul martor în toate concentrațiile aplicate, iar efectul vasorelaxant al stimulării colinergice prin carbacol a fost concludent compromis (tab. 5).

Acțiunea carbacolului a determinat în DED o relaxare semnificativ mai slabă a relaxării inelelor izolate de aortă față de martor cu 17-36%. Efectul vasorelaxant al Ang 1-7 se atestă inferior efectului stimulării colinergice în ambele loturi, dar acesta nu este periclitat în DED. Platoul constrictor Phe se depreciază sub acțiunea Ang 1-7 mai puțin doar cu 5, 6 și 8,2% față de indicele martor la administrarea agonistului receptorilor *mas* în concentrațiile  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  și, respectiv,  $10^{-5}$  M.

Tabelul 5

**Valorile relaxării aortei contactate prin Phe la acțiunea carbacolului și Ang 1-7**

Lot	% platoului constrictor de Phe la acțiunea carbacolului (Mol)		
	$10^{-7}$ M	$10^{-6}$ M	$10^{-5}$ M
Martor n=9	74,2±3,7 -25,8% vs Phe	61,2±2,9 -38,8% vs Phe	47,8±1,8 -52,2% vs Phe

DED n=10	86,7±4,2 -13,3% vs Phe +17% vs MR, $< 0,05$	75,3±3,7 -24,7% vs Phe +23% vs MR, $p < 0,05$	65,2±3,1 -34,2% vs Phe +36% vs MR, $p < 0,01$
% platoului constrictor de Phe la acțiunea Ang 1-7 (Mol)			
	$10^{-7}$ M	$10^{-6}$ M	$10^{-5}$ M
Martor n=9	85,4±4,5 -14,6% vs Phe	74,8±4,3 -25,2% vs Phe	67,9±3,8 -32,1% vs Phe
DED n=10	89,6±4,6 -11,4% vs Phe +5% vs MR, $p > 0,05$	79,3±4,9 -20,7% vs platoul Phe +6% vs MR, $p > 0,05$	73,5±4,6 -26,5% vs Phe +8,2% vs MR, $p > 0,05$

**Discuții.** Impactul diabetogen asupra reactivității vasculare s-a manifestat în studiul nostru prin afectarea notabilă a relaxării *in vitro* a inelelor izolate de aortă la stimularea colinergică, descreșterea semnificativ mai mică a contracției vasculare fenilefrinice, fiind în raport direct cu concentrația agonistului aplicat (carbacolului). Acest fenomen s-a asociat cu elevarea semnificativă față de paternul martor a platoului constrictor aortic indus prin stimularea alpha-adrenergică, acțiunea ET-1 și, în deosebi, a Ang II, de asemenea mai accentuată odată cu creșterea concentrației factorului neuroendocrin natural. Evidențele funcționale decelate sunt în consonanță cu afecțiunile vasculare diabetogene cunoscute și tratate patogenețic predilect prin prisma periclitării capacității endoteliale de sinteză a NO. J.Forbes și M.Cooper (2013) consideră, că la baza manifestărilor DED se află nu numai activarea neuroendocrină și carența de NO, dar și funcționalitatea mesagerilor și moleculelor de semnalizare care au menirea să moduleze efectele factorilor neuroendocrini, cunoașterea cărora este pertinentă nu numai sub aspect conceptual și diagnostic, dar și terapeutic [11]. În acest context am evaluat rolul Ang 1-7 și a receptorilor *mas* în promovarea efectului vasoconstrictor al Ang II în DED, obiectiv proiectat pe abordarea actuală a semnificației axei ACE2 - Ang (1-7) – receptorii *mas* în biologia vasculară [6, 7, 8]. Reglarea vasomotricității prin activarea receptorilor *mas* de către Ang 1-7 se tratează oportună cel puțin la conotații: 1) stimularea sintezei factorilor derivați de endotelium (NO și prostaciclina) și, 2) contracararea repercusiunilor activării receptorilor AT<sub>1</sub> miocitari.

Important de notat, că afectarea relaxării vasculare periferice în DED la stimularea parasimpatică (cel mai fiabil factor vasorelaxant dependent de NO) s-a atestat în asociere cu un răspuns vasorelaxant necompromis la acțiunea Ang 1-7. Efectul acesteia din urmă, ca și în lotul-martor, este inferior acțiunii Cb, dar nu diferă semnificativ de paternul normal, iar creșterea concentrației agonistului receptorilor *mas* nu a condus la majorarea diferenței față de martor, fapt ce

poate indica asupra caracterului expresiei acestor receptori în DED. Dacă în plan cantitativ între receptorii AT<sub>1</sub> și Ang II există un „feed-back” pozitiv, atunci nu sunt dovezi certe privind modificările cantitative ale Ang 1-7 în contextul activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Sub aspectul reducerii ratei de sinteză a Ang 1-7 (care de fapt este în concordanță cu progresarea spasmului vascular pe fondalul activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron) este de admis relevanța manetei de reglare a expresiei receptorilor *mas* de „feed-back” negativ.

Potențarea efectului vasoconstrictor al Ang II în DED și lotul-martor la cote practic egale (+33,6% vs +36,4%) pe fondalul blocării receptorilor *mas* prin administrarea antagonistului specific A779, confirmă în fond această ipoteză.

Mai mult decât atât și, reducerea efectului vasoconstrictor al Ang II în condițiile pretratării inelelor izolate de aortă cu Ang 1-7 s-a constatat în manieră comensurabilă (-39,7% vs -32,8%).

Prin urmare, rezultatele obținute demonstrează, că Ang 1-7 poate fi vizată drept un factor vasorelaxant cu aport de compensare a reactivității vasculare colinergice afectate în disfuncția endotelială. Plauzibil, în DED, cât și alte tipuri de disfuncție endotelială, sinteza Ang 1-7 este diminuată, una din cauze fiind micșorarea activității ACE2, iar expresia receptorilor *mas* reglată prin „feed-back” negativ argumentează de fapt relatarea lui A.Ferreira (2012) privind beneficiul creșterii activității ACE2 și administrării Ang 1-7 sau a analogilor sintetici în patologia cardiovasculară [9].

J. Stegbauer și colab. (2012) au adus la apel date, care indică că administrarea de durată (6 săptămâni) a Ang 1-7 ameliorează concludent acțiunea vasorelaxantă a carbacolului în afecțiunea vasculară murină determinată de deficitul apo-E-lipoproteinelor, efect asociat cu majorarea GMPc, mesagerului intracelular al NO și abolit prin administrarea antagonistului receptorilor *mas* [12]. Autorii de asemenea au relatat că acțiunea Ang 1-7 previne efectiv hiperplazia neointimei arterei abdominale după angioplastie.

Există opinii, potrivit cărora efectele cardiovasculare benefice ale inhibitorilor ACE2 sau, mai cu seamă a sartanelor, sunt în parte datorate capacității acestor remedii de stimulare a sintezei Ang 1-7 [13].

#### Concluzii:

1. În disfuncția endotelială diabetogenă efectul vasorelaxant al Ang 1-7 nu este compromis, fapt ce poate fi consemnat drept un mecanism de compensare a reactivității vasculare colinergice afectate, care s-a asociat cu creșterea semnificativă a vasoconstricției induse prin NE, ET-1 și Ang II.

2. Semnificația benefică a axei Ang (1-7) – receptorii *mas* în disfuncția endotelială diabetogenă este determinată nu numai de prezervarea efectului vasorelaxant al Ang 1-7, dar și de așa inerente funcționale, cum ar fi pe o parte potențarea efectului vasoconstrictor al Ang II în condițiile blocării receptorilor *mas*, iar pe de altă parte – atenuarea acestuia pe fondalul acțiunii Ang 1-7.

#### Bibliografie

1. Popovici M., Cobeț V., Ivanov V. et al. *Endoteliul și patologia cardiovasculară*. 2005, Chișinău, 196 p.
2. Kiani S., Aasen J., Holbrook M. et al. *Peripheral artery disease is associated with severe impairment of vascular function*. *Vasc. Med.*, 2013; Doi:10.1177/1358863X13480551.
3. Popovici M., Popovici I., Costin S., Cobeț V., Ciobanu L. *Predictors of neointima hyperplasia in in-stent restenosis*. Congress of European Society of Cardiology, 2011; abstr. 26864.
4. Santos R., Silva A., Maric C. et al. *Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas*. *PNAS*, 2003; 100(14): 8258-8263.
5. Sampaio W., Santos R., Faria-Silva R. et al. *Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways*. *Hypertension*, 2007; 49(1): 185-192.
6. Bosnyak S., Widdop R., Denton K., Jones E. *Differential mechanism of Ang (1-7)-mediated vasodepressor effect in adult and aged candesartan-treated rats*. *Int. J. Hypertens.*, 2012; Doi: 10.1155/2012/192567.
7. Rabelo L., Alenina N., Bader M. *ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis and oxidative stress in cardiovascular diseases*. *Hypertens. Res.*, 2012; 34(2): 154-160.
8. Jarajapu Y., Bhatwadekar A., Caballero S. et al. *Activation of the ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis enhances the reparative function of dysfunctional diabetic endothelial progenitors*. *Diabetes*, 2013; 62(4): 1258-1269.
9. Ferreira A., Bader M., Santos R. *Therapeutic targeting of the angiotensin-converting enzyme 2/Angiotensin-(1-7)/Mas cascade in the renin-angiotensin system: a patent review*. *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 2012; 22(5): 567-574.
10. Abeleh M. A. *Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between 2 strains of rats*. *Eur. J. Scientific. Res.*, 2009; 32(3): 398-402.
11. Forbes J., Cooper M. *Mechanisms of diabetic complications*. *Physiol. Rev.*, 2013; 93(1): 137-188.
12. Stegbauer J., Potthoff S., Quack I. et al. *Chronic treatment with angiotensin-(1-7) improves renal endothelial dysfunction in apolipoprotein-E-deficient mice*. *Br. J. Pharmacol.*, 2011; 163(5): 974-983.
13. Santos R., Ferreira A., Verano-Braga T., Bader M. *Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system*. *J. Endocrinol.*, 2013; 216: R1-R17.