

АРТЕРИЈА ТОРАКАЛИС ИНТЕРНА, ГРАФТ СУПЕРИОРНИХ ХИСТОЛОШКИХ, ФИЗИОЛОШКИХ И ЕНДОТЕЛНИХ СВОЈСТАВА

Миодраг ПЕРИЋ¹, Александар Н. НЕШКОВИЋ¹, Љиљана ГОЈКОВИЋ-БУКАРИЦА², Драган САГИЋ¹, Милован БОЈИЋ¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд; 2. Институт за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију Медицинског факултета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Унутрашња торакална артерија данас се сматра биолошки квалитетнијим графтом него графт од велике сафенске вене, те зато представља графт избора у реваскуларизацији исхемичног миокарда. Овај графт показује супериорна хистолошка и физиолошка својства и одлике ендотела, што је узрок ниској инциденцији ране оклузије, али и ниској инциденцији развоја атеросклеротских лезија дуго времена после хируршке интервенције. Одлична дугорочна проточност овог графта даје изванредно време преживљавања болеснику, од 10 до 20 година после хируршке операције. Хистолошка својства нутрашње торакалне артерије показују да је она једина периферна артерија еластичног типа код човека. Њена интима је дебела свега 2,5 mm, а унутрашња еластична ламина је с веома ретким дисконтинуитетима. Еластичне ламине у медији показују заштитно дејство на интегритет унутрашње еластичне ламине, а тиме и на обим хиперплазије интима. Дисконтинуитети унутрашње еластичне ламине омогућавају миграцију ћелија глатких мишића из медије у слој субинтима, где се трансформишу у секреторне ћелије и доводе до хиперплазије субинтима. Ово узрокује оштећења ендотела и почетак формирања атеросклеротског плака. С обзиром на то да је унутрашња торакална артерија с готово савршеном унутрашњом еластичном ламином, то може бити један од кључних разлога зашто је ова артерија отпорна на развој атеросклерозе, како пре употребе, тако и када је употребљена као графт у реваскуларизацији миокарда. Унутрашња торакална артерија показује посебна физиолошка својства. Док су венски графтови пасивни проводници струје крви, графт од унутрашње торакалне артерије показује способност регулације протока крви сходно потребама коронарног крвног корита које снабдева. Простациклин је веома потентан вазодилататор и добар инхибитор агрегације тромбоцита, те је важан у превенцији интраваскуларне тромбозе, као и у дугорочној проточности васкуларних графтова. Доказано је да нутрашња торакална артерија ствара више простациклина него сафенска вена. Осим тога, простациклин регулише адхезију леукоцита за зид крвног суда, метаболизам холестерола у зиду крвног суда и пролиферацију ћелија глатких мишића. Стога, губитак способности зида крвног суда за биосинтезу простациклина може бити најважнији корак у развоју атеросклеротске лезије. Код унутрашње торакалне артерије ендотел је готово идеално сачуван пре имплантације, те лучи и релаксирајући фактор порекла ендотела, а потпуно је очувана и способност инхибиције агрегације тромбоцита. Венски графт је с оштећеном инхибицијом агрегације тромбоцита, зависном од ендотела, и с већом инциденцијом ране оклузије. Улога и значај ендотела у проточности васкуларних графтова такође су очигледни. Ћелије ендотела луче азот-моноксид, потентни вазодилататор и инхибитор агрегације тромбоцита. Базално стварање азотног оксида у сафенској вени је мање него у нутрашњој торакалној артерији, а мање је и после стимулације ацетил-холином и хистамином. Аденозин-дифосфат и аденозин-трифосфат стимулишу ендотелне ћелије на лучење азот-оксида, али само у графту од нутрашње торакалне артерије, а не и у венском графту. Ово доводи до „спирања“ и дезагрегације формирајућег тромба, али и мање констрикције изазване тромбоксаном А-два и серотонином, кога луче активисани тромбоцити. Ови важни заштитни механизми су или слабо изражени или потпуно изостају у венском графту. Стога, агрегација тромбоцита у венском графту изазива само контракцију, чак и када је ендотел у потпуности сачуван. Ћелије ендотела луче различите супстанције које стимулишу или инхибишу умножавање ћелија глатких мишића медије зида крвног суда. Манипулације при узимању и имплантацији венског графта у услове артеријског крвотока (пулзатилни проток) доводе до извесног оштећења ендотела. Ово су места агрегације тромбоцита и ослобађања фактора умножавања (раста) порекла ендотела и трансформирајућег фактора умножавања (раста) бета-један. Фактор умножавања порекла ендотела је веома потентан митогени фактор за сафенску вену човека, али не и за нутрашњу торакалну артерију. Овако изазвана пролиферација је изузетно значајна, јер је касна стеноза венског графта штетнија него прогресија нативне коронарне болести (већа инциденција инфаркта миокарда и фаталних догађаја у вези са срцем и крвотоком).

Кључне речи: унутрашња торакална артерија, графт коронарни. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

ХИСТОЛОШКЕ ОДЛИКЕ АРТЕРИЈЕ ТОРАКАЛИС ИНТЕРНЕ

Својства артерије торакалис интерне, као готово идеалног графта у хируршкој реваскуларизацији миокарда, вероватно су у највећој мери последица њене хистолошке грађе. Артерија торакалис интерна је јединствена по томе што је једина периферна артерија еластичног типа у организму човека [20].

Као и код сваке друге артерије, зид артерије торакалис интерне граде интима, медија и адвентиција. Интима је просечне дебљине од око 2,5 μm и чини је један слој ендотелних ћелија и, у нормалним условима, танак слој субендотелног ацелулног колагеног матрикса. Интиму од медије одваја танка унутрашња еластична ламина, промера такође око 2,5 μm . Медија је просечне дебљине од 200-300 μm (130-320), а чине је различит број еластичних ламина (3-18), постављених циркуларно и лонгитудинално, међусобно испреплетаних, између којих је распоређена различита количина колагена и спирално поређаних ћелија глатких мишића. Адвентиција, дебљине 100 μm , сачињена је од лонгитудинално распоређених колагених влакана и финих лонгитудиналних еластинских влакана [1, 21, 22]. Интима и адвентиција практично не мењају свој изглед читавом дужином артерије торакалис интерне, али структура медије веома варира, као и изглед унутрашње еластичне ламине. Осим изгледа унутрашње еластичне ламине (која готово да и нема прекида), зид артерије торакалис интерне веома личи на зид предње десцендентне гране леве коронарне артерије [1].

Почетни гео. Првих 10-12 mm артерије торакалис интерне, непосредно после одвајања од поткључне артерије (прелазна зона), истих је својстава као и поткључна артерија: то је чисто еластична артерија, с 8-18 еластичних ламела у медији и ретким мишићним ћелијама. Првих 20-30 посто укупне дужине артерије торакалис интерне је еластично-мишићне структуре, коју одликује свега 5-7 еластичних ламела у медији, над којима доминира већа количина ћелија глатких мишића.

Средњи гео. Доста нагло, почетни еластично-мишићани део прелази у чисто еластични део, који заузима наредних 40-50 посто дужине артерије торакалис интерне. У овом делу, медију чини 8-12 еластичних ламела и ретке мишићне ћелије.

Завршни гео. Последњих 20-30 посто дужине артерије торакалис интерне је изгледа сличног почетном делу, с тим што је такав изглед артерије торакалис интерне понекад све до завршне рачве, а понекад и пре рачве, прелази у чисто мишићни тип артерије.

Овакав хистолошки изглед је код око 80 посто обоа, док је код преосталих 20 посто читавом дужином изгледа артерије чисто еластичног типа [21].

Утицај хистолошке структуре медије на изглед интимае

Интима је знатно дебља (знатна хиперплазија интимае) у оним деловима у којима је медија чисто мишићног типа, у поређењу с оним деловима где је медија еластична, еластично-мишићна или мишићна, с ретким еластичним ламелама. Дебљина интимае, пак, није знатно различита, уколико се међусобно упореде последња три типа медије [21]. Овакав изглед интимае највероватније је последица тога што различит хистолошки изглед медије утиче на број "фенестри" (прекида) на унутрашњој еластичној ламини. Наиме, сматра се да еластичне ламеле медије (чак и у малом броју) делују заштитно на интегритет унутрашње еластичне ламине, а тиме индиректно и на дебљину (хиперплазију) слоја интимае, јер је хиперплазија интимае најизраженија баш код медија чисто мишићног типа, где су и "фенестре" унутрашње еластичне ламине у највећем броју. Стога, слој интимае артеријских крвних судова који се користе у реваскуларизацији миокарда различитог је изгледа, што има даље импликације на функцију њиховог ендотела, вазоактивна својства и друго.

Прекиди у континуитету унутрашње еластичне ламине омогућују пролаз ћелија глатких мишића из медије у интиму, где даље пролиферишу сразмерно тензији (стресу), што се развија кроз дебљину артеријског зида при протоку крви [23, 24]. С обзиром на то да су ћелије глатких мишића медије мезенхимске ћелије, оне се могу трансформисати од контрактилних у синтетске (секреционе) ћелије. Стимулисане оштећењем унутрашње еластичне ламине и порастом тангенцијалног притиска на зид крвног суда, ове ћелије почињу да се деле и синтетишу колаген, еластин и протеогликански матрикс [25, 26]. Стварање еластина има сврху репарације оштећене унутрашње еластичне ламине, што се често види на хистолошким препаратима артерија мишићног типа. Несавршено формирање унутрашње еластичне ламине још у добу фетуса, осим наследним факторима, може бити узроковано нутритивним и токсичним факторима, који делују током последњих месеци трудноће, што у каснијем животу ове артерије чини предиспонираном за развој атеросклеротског обољења. Важну улогу у томе има и дефицијенција бакра [27]. Кроз оштећену унутрашњу еластичну ламину, као што је речено, продире ћелије глатких мишића и доводе до задебљања интимае, лучећи еластин, у покушају да се обнови оштећена унутрашња еластична ламина. Ови покушаји су по правилу несавршени и неуспешни, што узрокује поновни прекид унутрашње еластичне ламине, одвајање ћелија ендотела, њиховог губитка и појаве огољених поља на унутрашњој површини крвног суда.

Ово су места лаког продора макромолекула свих величина и различитог састава, укључујући и липопротеине и ћелије из крви (макрофагне ћелије, моноците и др.), чиме се зачиње и убрзава процес формирања атеросклеротске лезије у зиду крвног суда [2, 3].

За разлику од коронарних и других артеријских и венских крвних судова који имају огроман број дисконтинуитета на унутрашњој еластичној ламини [28], артерија торакалис интерна највећим својим делом је с готово савршеном унутрашњом еластичном ламином. То је највероватније један од кључних разлога изостанка знатних атеросклеротских лезија, како док је још „ин ситу“, тако и касније, када је искоришћена као графт у реваскуларизацији миокарда. С обзиром на то да је унутрашња еластична ламина велике вене сафене, с многобројним дисконтинуитетима, смештена у услове артеријског крвотока као аутоvensки графт, бива изложена наглој хиперплазији интима током прва 1-2 месеца после имплантације смањујући иницијални лумен венског графта за 10-25 посто [29]. Даљи след догађаја је неминован, те се раније или касније, на венским графтовима развијају атеросклеротске лезије, оштећења и оклузије.

Да би хистолошка супериорност артерије торакалис интерне дошла у потпуности до изражаја, неопходно је водити рачуна о чињеници која произилази из свега претходно реченог. То је, пре свега, да је медија артерије торакалис интерне чисто мишићног типа код 30-40 посто особа већ и задњих 10-12 *cm* пре рачве, а код готово свих особа после дисталне рачве. Овај тип медије је с честим дисконтинуитетима на унутрашњој еластичној ламини, због чега је хиперплазија интима на дисталној анастомози израженија, а сама артерија је ту мањег лумена [21]. Исто важи и за сегменте *a. musculophrenicae* и *a. epigastricae superior* (завршне гране артерије торакалис интерне), непосредно иза завршне рачве артерије торакалис интерне, који се такође повремено препаришу у циљу добијања графта довољне дужине за анастомозу на дисталним деловима коронарних крвних судова. Такође, треба указати и на значај препарације артерије торакалис интерне методом тзв. скелетонизације, којим се озлеђује унутрашња еластична ламина, што сигурно узрокује изражену хиперплазију интима, нарочито у деловима где је медија богата ћелијама глатких мишића.

И најзад, позната је чињеница да је атеросклероза, која је готово увек изражена у мањој или већој мери на предњој десцендентној грани леве коронарне артерије и изузетно ретко на артерији торакалис интерној, нашла хистолошко објашњење у још једном изванредном раду Сведсена и сарадника [30]. Наиме, они су утврдили знатно већу

хиперплазију интима на предњој десцендентној грани леве коронарне артерије (последича већ споменутог великог броја дисконтинуитета на унутрашњој еластичној ламини), али и знатно мањи број набора унутрашње еластичне ламине, као и опадање броја ових набора старењем, што је било у веома позитивној корелацији са степеном атеросклеротских промена. И даље, смањење броја набора унутрашње еластичне ламине старењем у позитивној је корелацији с напредовањем атеросклеротског процеса у појединим сегментима артерије.

Други артеријски графтови (*a. gastroepiploica*, *a. epigastrica inferior*, *a. radialis* итд.) су артерије мишићног типа и стога такође подложне хиперплазији интима на дуги рок. Стога је неопходно пажљиво проучити (и сачекати) дугорочне резултате употребе ових графтова у реваскуларизацији миокарда пре него што се поуздано могу препоручити за рутинску употребу.

На крају, али је сигурно најважније, хистолошка структура има изузетан утицај на вазорегулациону функцију графта артерије торакалис интерне. Мишићни и еластично-мишићни делови артерије торакалис интерне су нарочито одговорни за физиолошку (хемодинамску) адаптабилност артерије торакалис интерне (спазам који настаје у стањима са смањеним протоком крви), али и за способност повећања протока крви у условима повећаних метаболичких потреба миокарда [31, 32].

ФИЗИОЛОШКА СВОЈСТВА АРТЕРИЈЕ ТОРАКАЛИС ИНТЕРНЕ

Прошток крви кроз артерију торакалис интерну (студије на животињама)

Још крајем 60-тих година појавиле су се прве студије о протоку крви кроз артеријски графт артерије торакалис интерне [33-35]. С обзиром на то да је временом интересовање за овај графт порасло, студије су проширене на дејство разних вазоактивних супстанција, улогу ендотела артерије торакалис интерне [15, 36-40] итд. Суштина у овим студијама била је да се испита значај уочене чињенице да је базални (иницијални) проток крви кроз графт артерије торакалис интерне мањи него проток кроз венски графт [41], али и да је проток кроз артерију торакалис интерну променљив (било због спазма коме је артерије торакалис интерне подложна, било због способности артерије торакалис интерне да свој проток прилагоди потребама васкуларног корита које снабдева) [32].

Реакција на вазоактивне лекове

За разлику од венског графта (који се понаша углавном као пасивни проводник), артерија

торакалис интерна је „живи“ графт [42]. Али, осим предности коју доноси могућност вазодилатације, постоји и опасност од спазма. Адреналин, норадреналин и нитроглицерин повећавају проток крви кроз артерију торакалис интерну, док га натријум-нитропрусид смањује. На венски графт, међутим, ови лекови показују управо обрнуто дејство [38]. Вазоконстрикциони лекови, дакле, не делују негативно на проток крви кроз артерију торакалис интерну, али само у условима нормоволемије. У тим условима, наиме, до пуног изражаја долази фактор који је од највећег значаја за проток крви кроз артерију торакалис интерну, а то је перфузиони притисак [37].

Већина испитивања је изведена на здравом миокарду пса, те се може претпоставити да у клиничкој пракси проблеми могу бити још израженији, јер је реч о миокарду болесника са смањеном коронарном резервом.

Проток крви кроз артерију торакалис интерну (испитивања код човека)

Резултати студија на животињама (углавном псима) не могу се непосредно применити на човека, с обзиром на то да је артерија торакалис интерна код пса промера просечно око 2,6 mm и да снабдева масу миокарда од око 250 g. Код човека, међутим, артерија торакалис интерна, просечног промера 2 mm, снабдева око 350 g миокарда [43, 44]. Још 1967. године, Грин (*Green*) и сарадници [45] налазе да је проток крви (из слободног, пресеченог краја артерије торакалис интерне) варијабилан и износи од 60 до 260 mL/min (просечно 138 mL/min). Овако измерен проток крви не мора бити и стварни проток после имплантације, с обзиром на то да је артерија торакалис интерна ”живи” графт, који реагује на препарацију, клемовање, вазоактивне лекове, тренутне хемодинамске услове, непулзатилни проток током вантелесног крвотока итд. Ово су неки од многих разлога што се од графта артерије торакалис интерне не може очекивати „типичан” проток крви, већ свака величина протока, од свега пар милилитара, све до неке неизвесне максималне величине. Проток после комплетирања анастомозе с коронарним крвним судом представља још сложенији проблем, јер се тада морају узети у обзир и параметри реципијентног коронарног корита. Чак и ове величине треба узети условно, јер је реч о протоцима после одвајања од вантелесног крвотока, док је грудни кош још увек отворен.

Да би испитао потенцијал за повећање протока крви кроз артерију торакалис интерну у ситуацијама повећаних потреба миокарда, Шмит (*Schmidt*) је 1980. године мерио регионалну перфузију миокарда у мировању и после инфузије изопротеренола (4-8 mg/min) [46]. Није било разлике у одговору између

венског и артеријског графта. Одговор на стимулацију изопротеренолом био је позитиван само уколико је графт снабдевао регион миокарда с нормалном контрактилном функцијом. Ово је од изузетног значаја када се доноси одлука о томе када, где и да ли уопште употребити графт артерије торакалис интерне.

У студији Џонсона (*Johnson*) и сарадника [47] испитивани су болесници са стенозом од 87,5 посто на предњој десцендентној грани леве коронарне артерије. Њима је уграђен или венски графт или графт артерије торакалис интерне, или им је урађена перкутана транслуминална ангиопластика коронарне артерије, а после тога су подвргнути стрес-сцинтиграфији помоћу Tl^{201} . Закључак студије је био да артерија торакалис интерна омогућује изванредан проток крви у тренутку максималних захтева миокарда, тј. проток потпуно компарабилан протоку кроз венски графт, а бољи од протока после перкутане транслуминалне ангиопластике коронарне артерије. Тиме је потврђен клинички утисак многих аутора да иницијално мањи проток крви кроз артерију торакалис интерну (у поређењу с венским графтом) временом расте и постаје потпуно задовољавајући, чак и у ситуацијама максималних потреба миокарда.

УТИЦАЈ ВАЗОКОНСТРИКЦИОНИХ И
ВАЗОДИЛАТАЦИОНИХ СУПСТАНЦИЈА НА
ТОНУС АРТЕРИЈЕ ТОРАКАЛИС ИНТЕРНЕ,
ДРУГИХ АРТЕРИЈА И ВЕНСКОГ ГРАФТА

Дејство констрикционих супстанција

Контракција разних графтова који се користе у реваскуларизацији миокарда може настати дејством непосредно на ћелије глатких мишића у зиду крвног суда (контракција независна од ендотела) или путем различитих врста рецептора (контракција зависна од рецептора, тј. од ендотела). Први тип контракције добија се дејством калијум-хлорида (80-100 mmol/L) и различит је за разне врсте крвних судова (вероватна последица различите геометрије и различитог одговора ћелија глатких мишића) [48]. С обзиром на то да је ово одговор независан од рецептора, служи као еталон за испитивање одговора на друге рецептор-зависне материје, а контракција се изражава као процент реакције изазване калијум-хлоридом.

Муге (*Mugge*) и сарадници [48] су поредили одговор артерије торакалис интерне и а. *epigastricae inferior* (артерија епигастрика инфериор, алтернативни артеријски графт у реваскуларизацији миокарда) на неколико ендогених вазоактивних супстанција. Супстанције које делују путем алфа-адреноцептора (норадреналин, фенилефрин) и путем серотонинских рецептора (серотонин) изаз-

вале су идентичну реакцију у оба крвна суда. Контракција на хистамин била је много јаче изражена код артерије торакалис интерне (131 ± 15 посто према 59 ± 8 посто), док је ангиотензин-два изазвао јачу контракцију артерије епигастрике инфериор (50 ± 6 посто према 25 ± 5 посто).

Реакција на нитроглицерин (када је независна од ендотела) била је идентична у оба крвна суда, али дилатација, зависна од реакције ендотела на ацетил-холин, супстанцију *P* и брадикинин, била је знатно више изражена у артерији епигастрици инфериор. Стога је закључено да ендотел артерије епигастрике инфериор има велики капацитет за стварање и отпуштање релаксирајућег фактора порекла ендотела (*Endothel Derived Relaxing Factor - EDRF*) (што је у ствари азотни оксид, настао у ендотелним ћелијама из аминокиселине ел-аргинин) [12]. Способност релаксације артерије торакалис интерне била је много мања, што је последица вероватно мањег стварања *EDRF* од стране њеног ендотела, а не слабост одговора ћелија глатких мишића, јер је реакција на нитроглицерин била идентична, као и код артерије епигастрике инфериор [48].

Тешко је претпоставити какве би биле функционе консеквенције повећаног капацитета ендотела артерије епигастрике инфериор да лучи *EDRF*, али је познато да је *EDRF* важан фармаколошки фактор зида крвног суда у превенцији вазоспазма (вазоконстрикције), као и у превенцији адхезије и агрегације тромбоцита. Такође, није познато који је то специфични профил одговора на ендогене вазоактивне супстанције у вези с дуготрајном проточношћу графтова. Уколико је то способност крвног суда да се дилатише под дејством ендотел-зависних вазодилатационих материја, онда графт артерије епигастрике инфериор можда поседује још бољи потенцијал него артерија торакалис интерна (у смислу дугорочне проточности као аорто-коронарни бајпас) [48]. Идентичну студију као Муге и сарадници урадили су исте, 1993. године, Тађарими (*Tadjikarimi*) и сарадници [49], али се резултати разликују. Испитивана је реакција артерије торакалис интерне и артерије епигастрике инфериор на норадреналин, допамин, серотонин, хистамин, ендотелин-један и супстанцију *U46619* (стабилни аналог тромбосана). Што се тиче апсолутне контрактилности (изазване раствором калијум-хлорида 90 mmol/L), максимални одговор био је сигнификантно већи у артерији епигастрици инфериор него у артерији торакалис интерној (46 према 26 mN ; $p < 0,05$). У обе артерије, максимално изражено дејство свих тестираних супстанција показало се све слабије следећим редом: *U46619* - ендотелин-један - хистамин - норадреналин - серотонин - допамин. Као најпотентније вазоконстрик-

ционе материје за обе артерије показали су се супстанција *U46619* и ендотелин-један, док су катехоламини, серотонин и хистамин били 10 до 100 пута мање потентни.

Ово указује на чињеницу да су биолошка својства артерије епигастрике инфериор врло слична својствима артерије торакалис интерне, за разлику од артерије гастроепиплоике декстре (још један алтернативни артеријски графт), која развија сигнификантно снажнији одговор на калијум-хлорид, као и на више других вазоактивних супстанција [50]. Ово иде у прилог познате чињенице да је артерија гастроепиплоика декстра изузетно подложна спазму [51]. Артерија епигастрика инфериор показује сличан одговор као артерија гастроепиплоика декстра на примену супстанције *U46619*, што указује на могућност да ове две артерије слично реагују на тромбосан ослобођен из агрегисаних тромбоцита. Иако се максимални одговори артерије епигастрике инфериор и артерије торакалис интерне на серотонин и норадреналин не разликују, криве одговора на различите концентрације ова два агониста се разликују, што указује на разлику у рецепторима, како за серотонин тако и за подтипове алфа-адренорецептора и бета-адренорецептора.

Ендотелин-један слично делује на артерије и вене, али да би испољио вазоконстрикционо дејство потребне су много веће концентрације од оних које се нормално налазе у крвотоку [52]. Међутим, познато је да мале количине ендотелина-један могу потенцирати дејство других вазоконстрикционих материја [53], као и то да концентрација ендотелина-један расте током вантелесног крвотока [54]. У истој студији, артерија епигастрика инфериор је показала снажан констрикциони одговор на хистамин, сличан одговору артерије торакалис интерне, за разлику од знатно снажнијег одговора артерије торакалис интерне на дејство хистамина у студији Мугеа [48]. Истовремено, артерија гастроепиплоика декстра не реагује на хистамин уопште [50]. Хистамин, осим вазоконстрикционог показује и вазодилатационо дејство на артерију торакалис интерну, артерију гастроепиплоику декстру и коронарне артерије [55], док за артерију епигастрику инфериор још увек нема података. Дејство хистамина може бити од великог значаја за проток крви и дугорочну проточност свих врста графтова, с обзиром на то да је ниво овог амина повишен у коронарним артеријама болесника с коронарном болешћу [56].

Најзад, мора се имати у виду да ендотел сваког од артеријског и венског крвног суда показује само себи својствену способност модулације дејства разних вазоконстрикционих супстанција [16]. Хетерогеност одговора на вазоактивне супстанције може бити последица разлике у броју, распореду,

густини и подтиповима рецепторских система (могуће су чак и индивидуалне разлике), али и разлика у хистолошкој грађи [20, 57], па и у полу (нарочито када су у питању реакције на серотонин и норадреналин).

Дејство дилатационих супстанција

У већ споменутој студији Мага и сарадника [48] обрађено је и дејство четири вазодилатационе супстанције (ацетилхолина, супстанције *P*, брадикинина и нитроглицерина) на графт артерије торакалис интерне и артерије епигастрике инфериор, а у студији Сала и сарадника [58] *in vitro* је испитана способност сва четири графта, који се користе у реваскуларизацији миокарда (артерија торакалис интерна, артерија епигастрика инфериор, артерија гастроепиплоика декстра и вена сафена магна), да луче шест-кето-простагландин-еф-један-алфа, стабилни метаболит простагландина I_2 (PgI_2 - проста-циклин). Испитивана је способност спонтаног лучења, као и после стимулације ендотелином (ендотелин-један). Проста-циклин је веома потентан вазодилататор и изузетно добар инхибитор агрегације тромбоцита, те је стога од изузетне важности лучење ове липидне супстанције из ендотела у циљу спречавања интраваскуларне тромбозе и постизања дуготрајне проточности графтова. Раније је већ доказано да артерија торакалис интерна ствара више проста-циклина него вена сафена магна [4]. Ова студија је показала да сегменти испитиваних крвних судова, ако су правилно инкубисани, заиста отпуштају, пропорционално времену, завидне количине стабилног метаболита проста-циклина шест-кето-пе-ге-еф-један. Највећу количину овог метаболита лучи артерија епигастрика инфериор, па артерија торакалис интерна, потом артерија гастроепиплоика декстра и најзад вена сафена магна (како у базалним, тако и у условима после стимулације ендотелином-један).

С обзиром на то да су вена сафена магна, артерија торакалис интерна и артерија гастроепиплоика декстра тренутно највише коришћени графтови у реваскуларизацији миокарда, ови резултати показују још један врло важан аспект у прилогу квалитета и артерији епигастрици инфериор, од које се с правом може очекивати да постане такође врло користан и чешће коришћен артеријски графт.

Осим споменуте вазодилатационе и антиагрегационе функције, проста-циклин делује и на акумулацију леукоцита у зиду крвног суда, као и на регулацију пролиферације ћелија глатких мишића и метаболизам холестерола [59]. *Стога, губићак способности зида крвног суда за биосинтезу проста-циклина може бити једна од најважнијих биохемијских степенница у процесу развоја атеросклеротске лезије* [60].

Ацетилхолин нормално показује вазодилатационо дејство на крвне судове. Промењен одговор (контракција) настаје у атеросклеротски измењеном коронарном крвном суду, чак и када суд ангиографски изгледа потпуно нормално. Ово се запажа и у неким венским графтовима годинама после хируршке операције, али никада код графта артерије торакалис интерне [61].

То је последица чињенице да чак и минималне атеросклеротске лезије ремеће способност ендотела да отпушта супстанцију *EDRF*, тако да примена ацетилхолина изазива парадоксну вазоконстрикцију [62]. Ова чињеница може помоћи да се открије и ангиографски непрепознатљива атеросклеротска лезија коронарних крвних судова [62, 63]. Код истих ових болесника, примена ацетилхолина не доводи до спазма графта артерије торакалис интерне, већ често настаје физиолошка дилатација. То је још један доказ да је графт артерије торакалис интерне изузетан, поштеђен од атеросклерозе, чак и код особа с тешким, генерализованим атеросклеротским обољењем других крвних судова.

Графт артерије торакалис интерне, с потпуно очуваним ендотелом, лучи супстанцију *EDRF* и инхибише агрегацију тромбоцита. Венски графт садржи мању количину ћелија глатких мишића, а тиме је и смањом контрактилношћу, те вазоспазам и није толико значајан клинички проблем код венског графта, мада је уочен [64]. Код венског графта је од много већег значаја поремећај инхибиције агрегације тромбоцита, зависан од ендотела [67], и стога је већи проценат оклузије венског графта него графта артерије торакалис интерне [65]. Осим повећане способности ћелија ендотела артерије торакалис интерне да модулишу васкуларни тонус и повећају отпорност на дејство тромбоцита (отпуштањем азотног оксида [15], и проста-циклина [44]), графт артерије торакалис интерне је показао и мању реактивност на цистеинил-леукотриене, који су продукт више врста адхерисаних леукоцита (неутрофилних и еозинофилних леукоцита, моноцита). Леукотриени су проинфламациони медијатори које отпуштају леукоцити, стимулирани разним агенсима. Показују вазоактивна [66] и митогена својства [67]. У малим концентрацијама (пикомоли) на вену сафену магну делују дилатационо, а у већим (наномоли) констрикционо и то се не мења уклањањем ендотела (дејство независно од ендотела) [68]. Леукотријени нарочито добијају у значају пошто је откривена повећана количина леукотријена *E4* (стабилни метаболит цистеинил-леукотријен) у урину болесника после реваскуларизације миокарда [69].

У студији Алена (*Allen*) и сарадника, из 1994. године [70], компарисано је дејство цистеинил-леукотријена на артерију торакалис интерну и вену

сафену магну човека. Показано је да само вена сафена магна реагује контракцијом. Изостанак реакције артерије торакалис интерне није био последица лучења релаксирајућег фактора порекла ендотела (као одговор на контракцију артерије торакалис интерне изазвану цистеинил-леукотријеном). Вероватно је реч о појави специфичног леукотријенског рецепторског профила на ћелијама глатких мишића вене сафене магне, односно артерије торакалис интерне, јер уклањање ендотела не мења одговор на леукотријене [68]. На то указује и локализација H_3LT (радиоактивно обележен леукотријен), превасходно у медији. Чињеница да артерија торакалис интерна практично не реагује на ендогени инфламациони медијатор, као што је леукотријен, још је једна чињеница у низу која ову артерију чини супериорном у односу на венски графт. Леукотријен E_4 се задржава дуже у крвотоку и изазива привлачење нових еозинофилних и неутрофилних леукоцита, фаворизујући формирање тромба, док леукотријен C_4 може потенцирати дејство катехоламина [71] и тромбосана A_2 [72], што још више појачава контракцију вене сафене магне. Ово важи и за тзв. артеријализоване графтове вене сафене магне, који ипак задржавају способност реаговања на леукотријен C_4 [73]. Леукоцити могу *in vitro* стварати концентрације леукотријена C_4 у опсегу (7-40 ng/106) који може изазвати биолошко дејство на вени сафени магни [74]. С обзиром на то да вантелесни крвоток активише леукоците, а да је ниво леукотријена повишен код болесника с коронарном болешћу, као и после реваскуларизације миокарда [69], јасно је да венски графт, непосредно после имплантације, може бити изложен повишеном ризику контракција и смањеног протока крви. Осим тога, леукотријен додатно стимулише даље накупљање леукоцита у венском графту, чиме се само појачава већ покренути механизам на ендотелу вене, неизбежно оштећеном током препарисања. Вероватно је да би инхибитори или антагонисти леукотријена били од терапијског значаја у заштити венског графта током ове фазе интервенције.

Хиперплазија неоинтима је још један од важних момената, који утичу на дугорочну проточност васкуларних графтова и то пре свега венских, јер хиперплазија интима готово у потпуности изостаје у графту артерије торакалис интерне, а веома је изражена код венског графта. За хиперплазију неоинтима у највећој мери је одговорна миграција ћелија глатких мишића (као иницијални чинилац) из медије у слој субинтима.

Базични фактор раста (умножавања) фибробласта (*basic fibroblast growth factor, bFGF*) је потенциан митоген, како за ћелије глатких мишића, тако и за ћелије ендотела [75], а снажно утиче и на ми-

грацију ових ћелија [76]. Овај ендогени агенс налази се у целокупном васкуларном систему. Своја митогена и промиграциона својства испољава путем рецептора високог (*high affinity receptors*) и ниског афинитета (*low affinity receptors*), који се налазе у ћелијама васкуларног система и међућелијском матриксу [77]. На тај начин, може бити фактор од изузетног значаја, како у неоангиогенези [78], тако и у стварању фибромускуларних лезија интима и стенозе васкуларних графтова [79].

У студији Нгијена (*Nguyen*) и сарадника [80], из 1994. године, испитиван је број расположивих рецептора ниског и високог афинитета у графту вене сафене магне и графту артерије торакалис интерне, како у условима ниског притиска (25 mmHg), тако и после излагања високом притиску (200 mmHg). Нађено је значајно више рецептора ниског и високог афинитета по квадратном милиметру ендотела зида вене, како у условима ниског, тако и у условима високог притиска.

Ови налази указују на могући новооткривени механизам, који би могао допринети већој хиперплазији интима у графту вене сафене магне, него у графту артерије торакалис интерне. Овај фактор (*bFGF*) је полипептид, који везује хепарин и налази се у једру и цитоплазми ћелија глатких мишића и ендотелних ћелија, као и у међућелијском матриксу. После трауме, ендотелне ћелије и матрикс га луче [81], иако његова пептидна структура указује да то није секретциони протеин. Сам поступак узимања и чувања венских и артеријских графтова сигурно узрокује много веће лезије ендотела вене, те је потпуно разумљиво већа појава рецептора и ниског и високог афинитета у вени. Боље разумевање овог новооткривеног механизма развоја хиперплазије интима може довести до развоја поступка којим би се предупредила ова значајна компликација васкуларних графтова у целини.

ФУНКЦИЈА И ЗНАЧАЈ ЕНДОТЕЛА У ПРОТОЧНОСТИ И ТРАЈНОСТ ВАСКУЛАРНИХ ГРАФТОВА

Основне детерминанте функције графта било које врсте јесу његова биолошка својства, тј. функције ћелија ендотела, његове интима и глатких мишићних ћелија медије. Од посебног значаја су антитромбозиска својства његових ендотелних ћелија, способност да се прилагоди захтевима коронарног крвотока и склоност ка развоју пролиферационих атеросклеротских промена после имплантације.

Вазоактивне супстанције порекла ендотела
Ендотел игра важну улогу (између осталог) и у регулацији васкуларног тонуса, у функцији тромбоци-

та, коагулацији и расту нових крвних судова [82]. Ћелије ендотела стварају из ел-аргинина азотни оксид, који је и снажан вазодилататор, али и инхибитор адхезије и агрегације тромбоцита [12, 13] (дејство се остварује путем растворљиве гванилин-циклазе, која смањује ниво јона калцијума у ћелијама глатких мишића и у тромбоцитима). Базално, нестимулисано стварање азот-оксида мање је у вени сафени магни него у артерији торакалис интерни [14], али је мање и после стимулације ацетил-холином и хистамином [15, 16]. Базално лучење азотног оксида је, стога, довољно да редукује вазоконстрикционо дејство норадреналина и серотонина у артеријском графту, али не и у венском [14]. Од још већег значаја је да аденозин-дифосфат и аденозин-трифосфат, које стварају тромбоцити, стимулишу ендотелне ћелије на стварање азотног оксида, али само у графту артерије торакалис интерне, али не и у графту вене сафене магне. Другим речима, на местима активације тромбоцита у графту артерије торакалис интерне настају вазодилатација и инхибиција даље активације и агрегације тромбоцита. Ово може изазвати „спирање“ и дезагрегацију настајућег тромба, као и антагонистичко дејство на вазоконстрикцију, изазвану тромбоцитима излученим тромбоксаном А и серотонином. Ови важни заштитни механизми су или слабо развијени или потпуно изостају у венском графту. Стога, агрегирани тромбоцити у вени (као и у артерији гастроепиплоици декстри) узрокују само контракцију, чак и поред потпуно очуваног ендотела [17]. Ендотелин је најснажнији вазоконстрикциони пептид кога стварају и луче ендотелне ћелије [83]. Његово дејство на ћелије глатких мишића у крвним судовима јаче је од дејства норадреналина, ангиотензина-два и серотонина. Контракција изазвана ендотелином у графтовима артерије торакалис интерне и вене сафене магне ефикасно се инхибише дејством азотног оксида, порекла ендотела, и нитроглицерин, али не и антагонистима јона калцијума. Нажалост, количина ендотелина која се ствара у појединим графтовима за сада није позната.

Инхибиџори и активатори раста (умножавања) ћелија порекла ендотела

Ендотелне ћелије стварају више супстанција које стимулишу или инхибишу умножавање (раст) ћелија глатких мишића медије. Хепарин и хепаран-сулфат, трансформишући фактор умножавања (раста) бета-један (*transforming growth factor $\beta 1$ - TGF $\beta 1$*), азот-оксид, а вероватно и простаглицин, показују антипролиферационо дејство на ћелије глатких мишића. Азотни оксид и простаглицин показују непосредно антипролиферационо дејство путем *cGMP* и *cAMP*, а посредно тако што својим ан-

титромбозиским дејством спречавају агрегацију тромбоцита и стварање фактора размножавања (раста) порекла тромбоцита (*PDGF, platelet derived growth factor*) и других медијатора који стимулишу размножавање ћелија глатких мишића [84]. Ендотелне ћелије стварају и факторе раста, пре свега факторе *PDGF* и *TGF $\beta 1$* (пролиферационо дејство овог последњег изражено је само када је у малим концентрацијама, док у већим концентрацијама делује антипролиферационо) [84]. Познато је да вена сафена магна показује знатну хиперплазију интима, и друге пролиферационе промене, тек после имплантације у артеријски крвоток. При томе, већина фактора ризика остаје непромењена, тако да промена хемодинамике, а пре свега пулзациони проток крви, повећан трансмурални притисак крви и повећане силе растезања крвних судова услед већих брзина протока у артеријском крвотоку, играју најважнију улогу. С обзиром на то да вена ногу (вена сафена магна) често трпе притиске од 70 до 80 mmHg (на пример, при дуготрајном стајању), највероватније је да је пулзациони тип протока крви за вену најважнија хемодинамска промена. Излагање вене пулзационом растезању узрокује знатно повећање инкорпорације *H3*-тимидина у ћелијама глатких мишића и повећање броја ових ћелија [85]. Пулзационо растезање зида крвног суда највероватније стимулише тирозин-киназу, али је тачан механизам непознат.

Као што је наглашено, само манипулисање при имплантацији венског графта увек је праћено мањом или већом лезијом ендотела. На местима оштећења, тромбоцити се адхеришу и отпуштају факторе *PDGF* и *TGF $\beta 1$* . Фактор размножавања порекла тромбоцита је врло потентан митоген у вени сафени магни код човека, али не и у артерији торакалис интерној (последича различите експресије рецептора *PDGF* и/или различите ефикасности преношења сигнала у ова два графта) [18]. Овако изазвана пролиферација је од изузетног значаја, с обзиром на чињеницу да новије студије указују да је касна стеноза венских графтова потенцијално опаснија него прогресија стенозе на коронарним крвним судовима (већа инциденција инфаркта миокарда и смртних исхода) [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703-7.
2. Bocan TMA, Schifani TA, Guyton JR. Ultrastructure of the human aortic fibrolipid lesion. Formation of the atherosclerotic lipid-rich core. *Am J Pathol* 1986;123:413-24.
3. Bylock AL, Gerrity RG. Visualization of monocyte recruitment into atherosclerotic arteries, using fluorescent labelling. *Atherosclerosis* 1988;71:17-25.
4. Chaikhouni A, Crawford FA, Kochel PJ, Olanoff LS, Hahishka PV. Human internal mammary artery products more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:88-91.

5. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
6. Willis AL, Smith DL, Vigo C, Kluge EF. Effects of prostacyclin and orally active stable mimetic agent RS-93427-007 on basic mechanisms of atherogenesis. *Lancet* 1986;2:682-3.
7. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. *Br J Pharmacol* 1986;88:441-5.
8. Lidner V, Majack RA, Reidy MA. Basic FGF stimulates endothelial regrowth and proliferation in denuded arteries. *J Clin Invest* 1990;85:2004-8.
9. Klagsbrun M, Edelman ER. Biological and biochemical properties of fibroblast growth factors: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:269-78.
10. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7.
11. Lindner V, Lappi DA, Baird A, Majack RA, Reidy MA. Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Circ Res* 1991;68:106-13.
12. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-6.
13. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The antiaggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987;92:639-46.
14. Yang Z, Von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, Luscher TF. Different activation of endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in human internal mammary artery and saphenous vein. *Circ Res* 1991;68:52-60.
15. Lucher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, Von Segesser LK et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1988;319:462-7.
16. Yang Z, Diederich D, Schneider K. Endothelium-derived relaxing factor and protection against contractions induced by histamine and serotonin in the human internal mammary artery and in the saphenous vein. *Circulation* 1989;80:1041-8.
17. Yang Z, Stulz P, Von Segesser L, Bauer E, Turina M, Luscher TF. Different interactions of platelets with arterial and venous coronary bypass vessels. *Lancet* 1991;337:939-43.
18. Yang Z, Von Segesser L, Stulz P, Turina M, Luscher TF. Pulsatile stretch and platelet derived growth factor (PDGF): important mechanisms for coronary venous bypass graft disease (Abstract). *Circulation* 1992;86:184.
19. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC. Vein graft disease: the clinical impact of stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:831-40.
20. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703-7.
21. Van Son JAM, Smedts F, De Wilde PCM, Pijls NH, Wong-Alcala L, Kubat K et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1993;55:106-13.
22. Landymore RW, Chapman DM. Anatomical studies to support the expanded use of the internal mammary artery graft for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1987;44:4-6.
23. Sims FH, Gavin JB. The early development of intimal thickening of human coronary arteries. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1992;104:972-6.
24. Sims FH. The internal elastic lamina in normal and abnormal human arteries. A barrier to the diffusion of macromolecules from the lumen. *Artery* 1989;16:159-73.
25. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
26. Schwartz SM, Campbell GR, Campbell JH. Replication of smooth muscle cells in vascular disease. *Circ Res* 1986;58:427-41.
27. Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ. Menke's kinky hair syndrome: an inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics* 1972;50:188-96.
28. Sims FH. Discontinuities in the internal elastic lamina: a comparison of coronary and internal mammary arteries. *Artery* 1985;13:127-43.
29. Neitzel GF, Barboriak J, Pintar K, Qureshi J. Atherosclerosis in aorto-coronary bypass grafts. *Arteriosclerosis* 1986;6:594-600.
30. Svedsen E, Dregelid E, Eide GE. Internal elastic membrane in the internal mammary and left anterior descending coronary arteries and its relationship to intimal thickening. *Atherosclerosis* 1990;83:239-48.
31. Von Segesser LK, Lehmann K, Turina M. Deleterious effect of shock in internal mammary artery anastomoses. *Ann Thorac Surg* 1989;47:579-9.
32. Singh RN, Berg RA, Kay EB. Physiological adaptability: the secret of success of the internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1986;41:247-50.
33. Wakabayashi A, Connolly JE. Comparative flow studies of myocardial revascularization grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968;56:633-42.
34. Bloomer WE, Bloor CM, Ellesio MH. Functional studies of splenic and internal mammary artery implants in canine hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:222-34.
35. William-Olsson G, Otoy E, Ekstrom S. The initial flow in a myocardial vessel implant in the dog. *Scand J Cardiovasc Surg* 1968;2:200-2.
36. McCormick JR, Kaneko M, Baue AE, Geha AS. Blood flow and vasoactive drug effects in internal mammary and venous bypass grafts. *Circulation* 1975;52(Suppl 1):72-80.
37. Beavis RE, Mullany CJ, Cronin KD. An experimental in vivo study of the canine internal mammary artery and its response to vasoactive drugs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1059-66.
38. Guyton RA. Vasoactive drugs effects on blood flow in internal mammary artery and saphenous vein graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:2-11.
39. Skidgel RA, Printz MP. PGI₂ production by rat blood vessels. Diminished prostacyclin in veins compared to arteries. *Prostaglandins (GODINA!)*;16:1-15.
40. Furchgott RF, Zawadzky JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;299:373-6.
41. Flemma RJ, Singh HM, Tector AJ, Lepley D, Frazier BL. Comparative hemodynamic properties of vein and mammary artery in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1975;20:619-27.
42. Singh RN, Sosa JA. Internal mammary artery: a "live" conduit for coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:936-8.
43. Lee CN, Orszulak TA, Schaff HV, Kaye MP. Flow capacity of the canine internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:405-10.
44. Barner HB. Flow through the internal mammary artery. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1987;93:316-8.
45. Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1968;5:443-50.
46. Schmidt DH, Blau F, Hellman C, Grzelak L, Johnson WD. Isoproterenol-induced flow responses in mammary and vein bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:319-26.
47. Johnson AM, Kron JL, Watson DD, Gibson RS, Nolan SP. Evaluation of postoperative flow reserve in internal mammary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:822-6.
48. Mugge A, Barton MR, Cremer J, Frombach R, Lichtlen PR. Different vascular reactivity of human internal mammary and inferior epigastric arteries in vitro. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1085-9.
49. Tadjkarimi S, O'Neil GS, Schyns CJ, Borland JAA, Chester AH, Yacoub MH. Vasoconstrictor profile of the inferior epigastric artery. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1090-5.
50. O'Neil GS, Chester AH, Schyns CJ, Tadjkarimi S, Pepper JR, Yacoub MH. Vascular reactivity of human internal mammary and gastroepiploic arteries. *Ann Thorac Surg* 1991;72:1310-4.
51. Suma H. Spasm of the gastroepiploic artery graft. *Ann Thorac Surg* 1990;49:168-9.
52. Toyo-oka T, Aizawa T, Suzuki N. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *Circulation* 1991;83:476-83.
53. Yang Z, Richard V, Von Segesser L. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate concentrations to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm. *Circulation* 1990;82:188-95.
54. Hynnen M, Sijonmaa O, Tikkanen J, Hienonen J, Fyrquist F. Increased plasma endothelin immunoreactivity during cardiopulmonary bypass: a preliminary observation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1024.
55. Ochiai M, Ohno M, Taguchi J. Responses of human gastroepiploic arteries to vasoactive substances: comparison with responses of internal mammary arteries and saphenous veins. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:453-8.
56. Kalsner S, Richards R. Coronary arteries of cardiac patients are hyperactive and contain stores of amines: a mechanism for coronary spasm. *Science* 1984;223:1435-7.
57. Van Son JAM, Smedts F. Histology of the internal mammary artery versus inferior epigastric artery (letter). *Ann Thorac Surg* 1992;53:1147.
58. Sala A, Rona P, Pompilio G, Parolari A, Antona C, Biglioli P et al. Prostacyclin production by different human grafts employed in coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1147-50.
59. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
60. Willis AL, Smith DL, Vigo C, Kluge EF. Effects of prostacyclin and orally active stable mimetic agent RS-93427-007 on basic mechanisms of atherogenesis. *Lancet* 1986;2:682-3.
61. Werner GS, Wiegand V, Kreuzer H. Effect of acetylcholine on arterial and venous grafts and coronary arteries in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:127-37.
62. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
63. Werns SW, Hsia HH, Walton JA, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease (Abstract). *JACC* 1988;11:204.

64. Mann JM, McIntosh CL, Roberts WC. Spasm of saphenous veins used as conduits for aortocoronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 1987;59:1000-2.
65. Fuster V, Chesebrough JH. Role of platelets and platelet inhibitors in aortocoronary vein-graft disease. *Circulation* 1986;73:227-32.
66. Letts L, Piper PJ. The action of leukotrienes C4 and D4 on guinea pig isolated hearts. *Br J Pharmacol* 1982;76:169-76.
67. Baud L, Perez JK, Denis M, Ardaillou R. Modulation of fibroblast proliferation by sulfidopeptide leukotrienes: effects of indomethacin. *J Immunol* 1988;138:1190-5.
68. Allen SP, Chester AH, Piper PJ, Sampson AP, Akl SK, Yacoub MH. Effects of leukotrienes C4 and D4 on human isolated saphenous vein. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:409-14.
69. Allen SP, Sampson AP, Piper PJ, Chester AH, Ohri SK, Yacoub MH. Enhanced excretion of urinary LTE4 in coronary artery disease and following coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1993;4:899-904.
70. Allen SP, Chester AH, Dashwood MR, Tadjkarimi S, Piper PJ, Yacoub MH. Preferential vasoconstriction to cysteinyl leukotrienes in the human saphenous graft performance. *Circulation* 1994;90:515-24.
71. Mehta P, Mehta JL, Lawson D, Krop J, Letts G. Leukotrienes potentiate the effects of epinephrine and thrombin on human platelet aggregation. *Thromb Res* 1986;41:731-8.
72. Nichols WW, Mehta JL, Thompson L, Donnelly WH. Synergistic effects of LTC4 and TxA2 on coronary flow and myocardial function. *Am J Physiol* 1988;255:153-9.
73. O'Neil GS, Chester AH, Borland J, Tadjkarimi S, Yacoub MH. Effect of surgical preparation and arterialization on human saphenous vein vasomotion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:699-706.
74. Lewis RA, Austen F. The biologically active leukotrienes. *J Clin Invest* 1984;73:889-97.
75. Lidner V, Majack RA, Reidy MA. Basic FGF stimulates endothelial regrowth and proliferation in denuded arteries. *J Clin Invest* 1990;85:2004-8.
76. Klagsbrun M, Edelman ER. Biological and biochemical properties of fibroblast growth factors: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:269-78.
77. Neufeld G, Gospodarowicz D. The identification and partial characterization of the fibroblast growth factor receptor of baby hamster kidney cells. *J Biol Chem* 1985;260:13860-8.
78. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7.
79. Lindner V, Lappi DA, Baird A, Majack RA, Reidy MA. Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Circ Res* 1991;68:106-13.
80. Nguyen HC, Grossi EA, Le Bouillier III M, Steinberg BM, Rifkin DB, Baumann FG et al. Mammary artery versus saphenous vein grafts: assessment of basic fibroblast growth factor receptors. *Ann Thorac Surg* 1994;58:308-11.
81. McNeil PL, Muthukrishnan L, Warder E, D'Amore PA. Growth factors are released by mechanically wounded endothelial cells. *J Cell Biol* 1989;109:811-22.
82. Luscher TF, Vanhoutte PM. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1990:1-215.
83. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
84. Yang Z, Luscher TF. Basic cellular mechanisms of coronary bypass graft diseases. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl 1):193-7.
85. Predel HG, Yang Z, Von Segesser L, Turina M, Buhler FR, Luscher TF. Implications of pulsatile stretch on growth of saphenous vein and mammary artery smooth muscle. *Lancet* 1992;340:878-9.

MIODRAG S. PERIĆ

Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

11 040 Beograd, Milana Tepića 1

Tel.: 3670-933; lok.: 149; faks: 666-392

ВЕСТИ

ИЗВЕШТАЈ С ИНТЕРНАЦИОНАЛНОГ СИМПОЗИЈУМА „ALLERGY UP-DATE IN ADULTS AND CHILDREN“

Од 15. до 19.1.2001. у Италији, одржан је Интернационални симпозијум под називом „Allergy Up-date in Adults and Children“, у организацији Европске Академије за алергологију и клиничку имунологију - *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)*. Скупу је присуствовало око 300 учесника из целе Европе, а представник наше земље је била прим. др сц. мед. Зорица Живковић, директор Центра за деце плућне болести и туберкулозу, КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“. Др Живковић је симпозијуму присуствовала и као званични представник Европског респираторног удружења, у коме је председавајући групе за децу бронхијалну астму и алергије.

Одржано је више уводних предавања са следећим темама: Алергијска астма, алергијски ринитис, атопијски дерматитис, алергије на лекове, инсекте и храну. Предавачи су дошли из најпознатијих европских центара за алергијске болести: проф. С. Бонини (Италија), проф. А. Хест (Данска), проф. С. Дурхам (Велика Британија), др Пихлер (Швајцарска). Најзначајније новости су пред-

стављене у области генетике бронхијалне астме и алергијских болести, повезаности алергијског ринитиса и бронхијалне астме, квалитета живота астматичара и сл.

Велики успех је постигнут у личном контакту с проф. Бонинијем, који је подржао у име *EAACI* даљу активност наших млађих колега, који ће моћи да се учлане у Академију, без материјалне надокнаде, а што ће их опскрбити часописом *EAACI*, *ES PACI*, *Newsletter* и осталим информацијама о будућим састанцима и конгресима. Пружио је подршку и за учествовање на зимским и летњим курсевима које *EAACI* организује и на којима би такође наши алерголози и лекари могли учествовати као директно спонзорисани од *EAACI*. Ове године је по први пут најављена и могућност да лекари млађи од 35 година конкуришу за усавршавање у другим европским центрима у дужем трајању и такође на терет *EAACI*.

Показало се, као и много пута до сада, да је увек важно учествовати и да се нове могућности и активности лакше остварују личним контактима. Важно је и да су колеге из осталих крајева Европе изузетно заинтересовани за сарадњу с југословенским колегама на сваком плану, па и планирању неког заједничког састанка у Југославији, највероватније у наредне две године.

Зорица Живковић