

Vasküler Endotelium'da "Endotelium Derived Relaxing Faktör" ve Endotelin

Dr. Mahmut KARA KOÇ, Dr. Aykut AYKIN, Prof.Dr. Olcay SAĞKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklardan Kliniği, SAMSUN

ÖZET

Vasküler endotel tabakası, güçlü vazodilatör ve antiagregan özellikleri olan "Endothelium-Derived Relaxing Faktör"ü (=EDRF) salgılar. EDRF, vazodilatör ve antiagregan etkinliğini katekolaminler ve kalsiyum kanallarından bağımsız olarak gösterir. Endotel dokusunun salgıladığı diğer bir madde olan "Endotelin" ise, EDRF'nin tersine güçlü agregan ve vazokonstriktör etkilidir. Endotel bütünlüğünün bozulduğu veya endotel disfonksiyonun olduğu durumlarda ve koroner vazospastik olaylarda bu iki madde arasındaki dengenin bozulması önem taşır. Her iki maddenin klinik önemi henüz yeterince aydınlatılmamıştır.

Anahtar Sözcükler: EDRF Endotelin Vasküler endotel

Damar endotelinin çeşitli vazoaaktif maddeler salgılayabileceği uzun yıllardır düşünülmektedir. Endotel zedelenmesini takiben asetilkolin, bradikinin, histamin ve vazopressin gibi çeşitli nörotransmitter ve hormonların etkilerinin azaldığı (1) ve ancak endotelin rejenerasyon süresi olan 2 hafta kadar sonra bu maddelerin etkilerinin yavaş yavaş tekrar ortaya çıktığı bildirilmiştir (2). İlk kez 1980'de Furchgott ve Zawadski'nin (3) izole arter preparatlarında asetilkolinin vazodilatör etkisinin endotel varlığına bağlı olduğunu göstermesinden sonra, endotel tabakasının vasküler düz kaslar üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalar yoğunlaşmıştır. Daha sonraları Yanagisawa ve ark. (4) yine endotel kaynaklı potent bir vazokonstriktör madde olan "Endotelin" tanımlamışlar ve özellikle vazospastik olaylarda bu iki maddenin rolleri üzerine çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Biz bu

Geliş Tarihi: 9.4.1990

Kabul Tarihi: 9.7.1990

Yazışma Adresi: Dr. Aykut AYKIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıklardan Anabilim Dalı, SAMSUN

SUMMARY

ENDOTHELIUM DERIVED RELAXING FACTOR AND ENDOTHELININ VASCULAR ENDOTHELIUM

The endothelium releases the powerful vasodilator and aggregatory substance, EDRF, both under basal conditions and upon stimulation by a wide variety of agents. The endothelium may also produce the vasoactive substance, "Endothelin". Endothelial injury or dysfunction may play an important role in the spasmogenicity of the coronary artery. Their pathophysiological significance remains to be determined.

Keywords: EDRF Endothelin Vascular endothelium

makalede "Endothelium-Derived Relaxing Faktör (EDRF)" ve "Endotelin" in etkilerini ve çeşitli patofizyolojik olaylardaki rollerini inceleyen görüşleri derledik.

Endothelium Derived Relaxing

Faktör (= EDRF)

İlk kez 1980'de Furchgott ve Zawadski, izole arter preparatlarında ancak sağlam endotel tabakasının varlığında asetilkoline bağlı vasodilatasyon gelişebileceğini ve bunun endotel kökenli bir maddenin varlığına bağlı olduğunu gösterdiler (3). Daha sonraki çeşitli hayvan çalışmalarında da aynı bulguların saptanması, endotel hücrelerinde meydana gelen disfonksiyonun hipertansiyon, ateroskleroz, serebral ve koroner vazospazm gibi çeşitli vasküler olaylarda en erken etkilerden biri olabileceğini düşündürdü. Endotel dokusunun yaptığı bu madde daha sonraları "EDRF" olarak adlandırıldı.

EDRF, endotel tarafından L-Arginin aminoasidinden sentezlenirken D-Arginin'den sentezlenemez (5).

Tablo 1. EDRF Yapımını Uyarıcı ve Engelleyen Etkenler.

a) EDRF Yapımını Uyarıcı Etkenler:

1) NÖrotransmitter ve hormonlar

-Asetilkolin	-Vazopressin
-Histamin	-Araşidonik Asit
-Bradikinin	-Substans P
-VIP	

2) Trombüs gelişimi sırasında salınan maddeler:

-Serotonin	-Trombin
-ADP	-ATP

3) Kan akımındaki değişiklikler (= Shear Stress),

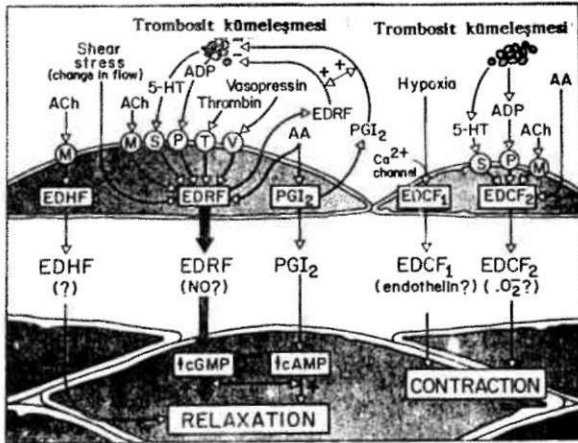
b) EDRF Yapımını tnhibe Eden Etkenler:

1) Hemoglobin (in vitro)

2) Demir (Fe + +)

3) Süperoksid Anyon

4) Antioksidanlar



Şekil 1. Endotelium Derived Faktörlerin Salınımı ve Vasküler Düz Kaslara Etkileri.

EDRF: Endotelium Derived Relaksing Faktör, EDHF: Endotelium Derived Hiperpolarize edici faktör, EDCF: Endotelium Derived Kontrakte edici faktör, PGI₂: Prostaglandin, cAMP: Siklik AMP, cGMP: Siklik GMP, ACh: Asetilkolin, 5-HT: 5-Hidroksi triptamin (Serotonin), ADP: Adenozin Difosfat, AA: Araşidonik asit, M: Muskarinik reseptör, S: Serotonerjik reseptör, P: Purinerjik reseptör, T: Trombin reseptörü, V: Vazopressin reseptörü, (+): Sinerjistik etki, (-): İnhibütör etki, ?: Tam yapısı bilinmiyor. Şeklin açıklaması metin içerisinde geçmektedir. (Vanhoutte PM, Circulation 80: 2-9, 1989'dan değiştirilerek).

Yarı ömrü oksijenize tampon solüsyonlarında sadece birkaç saniye kadardır. Süperoksid dismutaz ile uzatılabilir (6,7).

Bu bulgular, EDRF'nin oksidize bir madde olduğunu ve ancak oksijen varlığında aktivitesini gösterebildiğini düşündürmüştür (6). Hücre düzeyinde EDRF, vasküler düz kaslarda "nitrik asit oksidaz" enzimini aktive ederek "Nitrik Oksit (NO)" düzeyini artırır. Bunun sonucu aktive olan "Guanilat Siklaz" enzimi hücre içinde "3'-5'siklik Guanozin Monofosfat (cGMP)" düzeyini artırır ve vazodilatör etki ortaya çıkar (Şekil 1) (5-11). Sentetik nitratlar da EDRF gibi NO oluşumunu artırarak etki gösterdiklerinden; tüm nitrovazodilatörlerin son mesajcısı olduğu sanılan NO ile EDRF'nin aynı madde olabileceği öne sürülmüştür (6,7,12,13). Her iki maddenin de etki sürelerinin çok kısa olması yanında (6,7,13), lokal etkili ve ileri derecede labil olmaları (6,14-16): her ikisinin de etkilerini süperoksid dismutaz enzimi ile artması (12,16,17) bu düşüncüyü desteklemektedir. Buna karşın EDRF ve NO'nun farklı düz kaslarda ve farklı düzeylerde etki göstermeleri bunun aksini düşündürmüştür (6,10,14).

EDRF Sentezi ve Fizyolojik Etkileri

EDRF'nin sentez ve salınımı hakkında çok az bilgi mevcuttur, bugünkü bilgilerimize göre; intakt endotel hücresinde L-Arginin'den sentezlenen EDRF'nin bir uyarı olmaksızın, bazal salınımı da olmaktadır (7). Hücre düzeyinde EDRF yapımı ekstrasellüler Ca⁺⁺ iyonu konsantrasyonu ile yakından ilgili olmakla birlikte, etkisi hücre zarındaki kalsiyum kanallarından bağımsızdır. Bu nedenle kalsiyum kanal blokleri ilaçlar EDRF yapımını azaltmamakta tam tersine sinerjistik etki göstererek vazodilatasyona neden olmaktadır (6,7).

EDRF yapımı ve salınımı çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylardan etkilenir. Yapım ve salınımı arttıran fizyolojik uyarılar trombin, serotonin, ADP, ATP gibi trombosit ürünleri; asetilkolin, histamin, bradikinin, vazopressin, araşidonik asit gibi çeşitli hormon ve otakoidler ile kan akımında (=Shear Stress) ve oksijen basıncında meydana gelen değişikliklerdir. EDRF salınımını azaltan faktörler ise hemoglobin, demir (Fe⁺⁺), süperoksid anyonu ve antioksidanlardır (Tablo 1).

EDRF salınımı uyarıldıktan sonra, salınan madde vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olurken, diğer yandan trombosit agregasyonunu güçlü bir şekilde önler. EDRF ve nitroprussid, nitroglicerine gibi nitrovazodilatör ajanlar antiagregan etkilerini solübl guanilat siklazı aktive ederek ve sitozolik serbest Ca⁺⁺

iyonu düzeylerini azaltarak gösterirler (6,7). Endotel- den salınan diğer antiagregan madde olan "Prostasik- lin (= PG I₂)" ile EDRF sinerjistik etki gösterirler ve bu nedenle daha düşük dozlar da kombine kul- lanıldıklarında (6) aynı etkinliği gösterirler (6,13,15,16). Diyetle alınan balık yağı miktar artışının da bir yandan Eicosapentaenoic asit yoluyla PG I₂ yapımını artırırken diğer yandan EDRF yapımını artırarak endotele bağımlı vazodilatasyonu arttırdığı gösterilmiştir (18,19).

EDRF'nin Bazı Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü

1) Akut Endotelial Hasar

Anjioplastilerden sonra gelişen vazospazm ve restenozda, zedelenen endotel tabakasından salınan antiagregan ve vazodilatör etkili maddelerin salgılanamamasının önemli rol oynadığı gösterilmiştir (6,12,20).

2) Atheroskleroz Gelişimi

Endotel fonksiyonunda meydana gelen bozuk- lukların, atheroskleroz gelişimini arttırdığını gösteren çeşitli bulgular mevcuttur. Atherosklerotik damarlarda serotonin ve benzeri çeşitli vazoaaktif aminlere karşı duyarlılık artarken, asetilkolin'in endotele bağlı vazodilatör etkisine yanıt azalır (5,6,14,21-23). Bu durumun zedelenmiş endotelin, EDRF yapamamasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Atherosklerotik damarlarda İntimal bazal membranlarda lipid depozisyonu oluşmakla birlikte bu, EDRF'nin diffüzyonunu et- kilemez. Deneysel olarak atherosklerotik değişiklik- lerin geri döndürüldüğü hayvanlarda, İntimal kalınlaşma sümesine rağmen EDRF diffüzyonunun normale döndüğü gösterilmiştir (6,18,19). Yaşlanma ve hiperkolesteroleminin de endotelden EDRF yapımını azalttığı bildirilmiştir (6,14,24). Sonuç olarak, EDRF yapımının azaldığı bölgelerde trombosit agregasyonu ve adhezyonu ile beyaz kan hücrelerinin penetrasyonu artmakta ve bunun sonucunda atherosklerotik süreç başlamaktadır.

3) Koroner Vazospazm

Hayvan deneylerinde, endotel tabakası balon ile alınan ve yüksek kolesterolü diyet ile beslenen hayvan- larda, histamin ve serotonine bağlı vazokonstriksiyon sıklığının arttığı ve bunun atheroslerotik süreci daha da hızlandırdığı gösterilmiştir (6,13,16,24).

Hem bazal hem de uyanılmış EDRF yapımının azalması özellikle trombosit-induced vazokonstrik- siyonu arttırmakta, buna karşın dilatör güçlerin etkinliği

azaltmakta ve sonuçta vazospazm oluşmaktadır. Sayılan antiatherojenik, antiagregan, vazodilatör et- kileri ve intrasellüler serbest Ca⁺⁺ düzeylerini azaltması nedeniyle (6,7), EDRF, bir çeşit endojen kal- siyum kanal blokeri olarak düşünülmektedir (18).

Endotelin

İlk kez 1988 yılında Yanagisawa ve ark. (4) vasküler endotelde yapılan ve güçlü vazokonstriktör etki gösteren yeni bir peptid buldular. 21 aminoasitten oluşan bu peptid daha sonraları "Endotelin" olarak ad- landırıldı. Endotelin, endotel hücresinde "Preproen- dotelin" adlı prokürsor madde şeklinde sentez edildik- ten sonra aynı hücre içinde "Endotelin Converting Enzim" yolu ile etkin şekline ulaşır (24-28). Bazı yazar- lar Endotelin yerine "Endotelium-Derived Contracting Factor (EDCF)" terimini kullanmaktadırlar (6). Bugün yapılan çeşitli çalışmalarda "indometazin sensitif (=EDCF₁)" ve "indometazin insensitif (=EDCF₂)" olmak üzere en az iki EDCF tipinin olduğu gösteril- miştir. Bazı yazarlar EDCF'in "Endotelin" olduğunu, EDCF₂'nin ise süperoksid anyonları olabileceğini öne sürmektedirler (6). Ancak henüz endotelin'in yapısı bilinmediğinden kesin bir sınıflama yapmak mümkün olamamaktadır.

Endotelin'in etki mekanizması da bugün için henüz net olmamakla birlikte, katekolaminlerden bağımsız olarak voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarından ekstrasellüler Ca⁺⁺'un vasküler düz kas dokusuna girişini arttırdığı ve bu yolla hipertansiyon, myokard in- farktüsü ve koroner vazospazm gibi birçok patofizyolojik olayda rol aldığı sanılmaktadır (26-31). Radyoaktif Ca⁺⁺ ile yapılan çalışmalarda endotelin'in Ca⁺⁺ kanalları üzerinden etki gösterdiğini destekleyen bulgular bildirilmiştir (32). Bir diğer görüş ise en- dotelin'in vasküler düz kasta Na⁺/H⁺ değişimini artırarak intrasellüler Ca⁺ miktarını arttırdığını öne sürmektedir (33). Endotelin hakkındaki veriler henüz çok yeni olduğundan çeşitli organlardaki etkilerinden kısaca söz edeceğiz.

Endotelin'in Etkileri

1) Vasküler Düz Kaslar

İntravenöz yolla endotelin verilenlerde bifazik bir etki profili gözlenir:

a) Geçici Etki: Bolus enjeksiyonu takiben ilk 30 saniye veya kısa süreyle ortaya çıkan hipotansif ve taşikardi yapıcı etkidir (27,28). Bu etkinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, doza bağlı olarak EDRF salınımını arttırmasınabağlı olduğu sanılmaktadır.

b) Kalıcı Etki: Geçici etkiyi takiben ortaya çıkan ve uzun süre devam eden asıl etkidir. Başta aorta

olmak üzere tüm vasküler sistemde vazospazm yaratır ve bu etki geçici etkinin tersine saatler sürer (27,34,35). Endotelin'in vazokonstriktör etkisi Angiotensin N'nin tersine 55. dakikada maksimuma ulaşır ve bu etki dihidropiridin grubu kalsiyum antagonistleri ile önlenir (31,36,37). Ayrıca hayvan deneylerinde, endotelin'in Tromboxan A₂ ve PG I₂ salınımını arttırdığı ve tromboxan A₂ ve PG I₂ salınımını arttırdığı ve tromboxan A₂ ile sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir (28).

c) Kronik Etki: Endotelin vasküler düz kas hücre kültürlerinde hücre büyüme ve gelişimini arttırmakta ve vasküler düz kas hipertrofini neden olmaktadır (38).

2) Kalp

Endotelin insan koroner arterlerinde, uzun süreli vazokonstriksiyon sağlar (27, 35,39). Ayrıca pozitif inotrop ve kronotrop etkilerinin olduğu (28-30,34,40) ve atrial miyositlerden Atrial Natriüretik Peptid salınımına neden olduğu bildirilmiştir (28).

3) Diğer Organlar:

Endotelin ile yapılan çeşitli çalışmalarda değişik organlardaki etkileri de incelenmiştir. Endotelin, böbreklerden renin salınımını inhibe ederken (41), trakeal düz kaslarda Ca⁺⁺'a bağımlı zayıf kontraksiyon sağlar (26); gastrointestinal sistemde ise ileum, ösefagus ve mide fundusunda da kontraksiyon oluştururken, mesane ve vas deferens te hemen hemen hiç etki oluşturmaz (28).

Endotelium Derived Hiperpolarize Edici Faktör (EDHF)

Vasküler endotelde yapılan ve sekrete edilen, ancak henüz klinik önemi ve etkileri yeterince bilinmeyen bir diğer faktör de EDHF'dir. Endotelden salınan ve diffüziibl bir madde olan EDHF'nin vasküler düz kas hücre zarlarını geçici olarak hiperpolarize ettiği ve böylece relaksasyona neden olduğu sanılmaktadır (6). EDHF'nin fonksiyonun anlaşılabilmesi için daha ileri araştırmalara gerek vardır.

EDRF, Endotelin ve Vasküler Doku

Damar endoteli, nörotransmitterler, hormonlar, ADP, ATP ve serotonin gibi çeşitli maddeler veya kanın akım hızındaki artışın etkisi (=Shear Stress) ile EDRF salgılar ve bunun sonucunda vazodilatör etki elde edilir (6,7,12,25). Diğer yandan, endotelin mekanik gerilimi sonucu EDRF'nin stimülasyonu, ADP, serotonin, alfa-adrenerjik uyarı ve soğuk provakasyonu gibi nedenlerle preproendotelinden endotelin yapılış süreci başlar

(6,7,42,43). Endotelin'in oluşturduğu vazokonstriksiyon ile EDRF'nin etkisi dengelenmiş olur (44).

Sonuç olarak, damar yatağında endotel tarafından salgılanan EDRF ve Endotelin bir denge halinde bulunur (6,12). Böylece EDRF'nin oluşturduğu vazodilatasyon sürekli endotelin'in oluşturduğu vazospazm ile dengelenir ve bu etkileşim damar tonusunu oluşturur. Bu denge için endotelin'in sağlam kalması gereklidir, endotel bütünlüğünün bozulduğu durumlarda denge daha uzun etkili olan endotelin lehine bozulur ve çeşitli patofizyolojik olayların gelişimine neden olur.

KAYNAKLAR

1. Altura BT, Altura BM: Endothelium-dependent relaxation in coronary arteries requires magnesium ions. *Br J Pharm* 91; 449451,1987.
2. Collier J, Vallance P: Endothelium-derived relaxing factor is an endogenous vasodilator in man. *Br J Pharm* 97; 639-641,1989.
3. Furchgott RF, Zawadzki JY: The obligatory role of endothelial in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288; 373-376,1980.
4. Yanagisawa M, Kiyohara H, Kimura S, Tormobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masahi T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332; 411-415,1988.
5. Rees DD, Palmer RMJ, Hodson HF, Moncada S: A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-Arginine attenuates endothelium-dependent relaxation. *Br J Pharm* 96; 418-424,1989.
6. Vanhoutte PM, Shimokawa H: Endothelium-Derived Relaxing Factor and Coronary Vasospasm. *Circulation* 80; 3-9,1989.
7. Editorial: EDRF. *Lancet* 2; 137-138,1987.
8. Vanhoutte PM: The endothelium-modulator of vascular smooth muscle tone. *N Engl J Med* 319; 512-513,1988.
9. Martin W, White DG, Henderson AH: Endothelium-derived relaxing factor and atriopeptin 2 elevate cyclic GMP levels in pig aortic endothelial cells. *Br J Pharm* 93; 229-239,1988.
10. Shikano K, Ohlstein EH, Berkowitz BA: Differential selectivity of endothelium derived relaxing factor and nitric oxide in smooth muscle. *Br J Pharm* 92; 483-485,1987.
11. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-Arginine. *Nature* 333; 664-666,1988.
12. Vallance P, Collier J, Moncada S: Effects of endothelium-derived nitric-oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 2; 997-1000,1989.
13. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S: Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 2; 1057-1058,1987.

14. Griffith T, Randall M: Nitric oxide comes of age. *Lancet* 2; 875-876,1989.
15. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S: The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharm* 92; 639-646,1987.
16. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S: Comparative pharmacology of endothelium derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharm* 92; 181-187,1987.
17. Furlong B, Henderson AH, Lewis MJ, Smith JA: Endothelium-derived relaxing factor inhibits in vitro platelet aggregation. *Br J Pharm* 90; 687-692,1987.
18. Shimokawa H, Lam JYT, Chesebro JH, Bavie EJW, Vanhoutte PM: Effects of dietary supplementation with cod-liver oil on endothelium-dependent responses in porcine coronary arteries. *Circulation* 76: 898-905,1987.
19. Shimokawa H, Vanhoutte PM: Dietary cod-liver oil improves endothelium-dependent relaxations in hypercholesterolemic and atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation* 78; 1421-1430,1988.
20. Bing RJ, Burger W, Chemnitz JM, Saeed M, Metz MZ: Effect of intact endothelium against platelet induced coronary artery spasm in isolated rabbit hearts. *Am J Cardiol* 55; 1596-1600,1985.
21. Editorial: EDRF reveals its identity. *Lancet* 2; 26,1987.
22. Parkington HC, Tare M, Coleman HA, Neild TO, Dusting GJ: Endothelium-derived nitric-oxide is responsible for hyperpolarization and relaxation in arterial smooth muscle. *Br J Pharm* 95; 621,1988.
23. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 315; 1046-1051,1986.
24. Whittle BJR, Lopez-Belmonte J, Rees DD: Modulation of the vasodepressor actions of acetylcholine, bradykinin, substance P and endothelin in the rat by a specific inhibitor of nitric oxide formation. *Br J Pharm* 98; 646-652,1989.
25. Editorial: Yin and yang of vasomotor control. *Lancet* 2; 19-20,1988.
26. Turner NC, Power RF, Polak JM, Bloom SR: Endothelin-induced contractions of tracheal smooth muscle and identification of specific endothelin binding sites in the trachea of the rat. *Br J Pharm* 98; 361-366,1989.
27. Cereceda AF: Endothelin-and neuropeptide Y-induced vasoconstriction of human epicardial coronary arteries in vitro. *Br J Pharm* 97; 968-972,1989.
28. Eglen RM, Michel AD, Sharif NA, Swang SR et al: The pharmacological properties of the peptide endothelin. *Br J Pharm* 97; 1297-1307,1989.
29. Fung AYP, Warner TD, Thomas R, Vane JR: Endothelin-1 modulates the inotropic effects of isoprenaline in rabbit isolated papillary muscle. *Br J Pharm* 95; 627,1988.
30. Concas V, Laurent S, Briand V, Schmitt H, Brisac AM: Positive chronotropic effect of endothelin on cultured heart cells. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Supplemento n. 76:153,1989.
31. Mir AK, Berthold H, Scholtysik GE, Fozard JR: Cardiovascular effects of Endothelin-1 in spontaneously hypertensive rats; evaluation of its mechanism (s) of action. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76:575,1989.
32. Roubert P, Lonchampt MO, Gillard V, Goulin J, Plas P, Chabrier PE, Braquet P: Binding and effects on calcium fluxes induced by endothelin in vascular smooth muscle cells. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76: 734, 1989.
33. Rasati C, Jeanclos E, Hannaert P, Chabrier PE, Braquet P, Garay R: Stimulation of Na⁺, K⁺ pump, [Na⁺, K⁺, Cl⁻]-Cotransport system and N⁺:H⁺ exchange by endothelin in cultured vascular smooth muscle cells. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76: 729,1989.
34. Gardiner SM, Compton AM, Bennet T: Hemodynamic effect of endothelin-1 and endothelin-3 in conscious Long Evans rats. *Br J Pharm* 95; 624,1988.
35. Watt PAC, Baker AR, Thurston H: Vasoconstrictor actions of Endothelin in human resistance vessels. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76, 904,1989.
36. Yokokawa K, Kohno M, Murokawa K, Yasunari K, Horio T, Takeo T: Effects of calcium antagonists on endothelin-induced vasoconstriction and intracellular Ca⁺⁺ elevation. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76: 929, 1989.
37. Benjamin N, Clarke J, Larkin S, Webb D, Maseri A: Endothelin is a long lasting and potent constrictor of forearm resistance vessels and veins in man. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76: 73,1989.
38. Grooms A, Mitchell A, Millar JA, Grinpuke S, Bobik A: Endothelin: A potent growth factor for vascular smooth muscle. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76: 321, 1989.
39. Hughes AD, Thorn SMC, Schachter M, Martin GN, Woodall N, Hair WM, Sever PS: Vasoconstrictor effects of endothelin in man. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76: 373,1989.
40. Machado CN, Anderson AJ, Sharif NA, Eglen RM et al: Pharmacological actions of endothelin (ET-1) on cardiac tissue in vitro. *Br J Pharm* 95; 710,1988.

41. Munter K, Hackenthal E: The effects of endothelin on renovascular resistance and renin release. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76:600,1989.
42. Fyhrquist F, Sajonmaa O, Metsarinne K, Tikkonen I: Presence of endothelin (EN) in human blood and its release following cold provocation. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76: 275,1989.
43. Kohno M, Murokawa K, Yokokawa K, Yasunari K, Horio T, Takeda T: Production of endothelin by cultured porcine endothelial cells-modulation by adrenaline. In: Abstracts of Fourth European Meeting on Hypertension. Milano: Università Degli Studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl n. 76:427,1989.
44. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, Palmer RMJ et al: The effect of N-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) on the haemodynamic actions of endothelin-1 in conscious Long Evans rats. Br J Pharm 95:626,1988.