

¹Katedra Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie²Instytut Żywności i Żywnienia w Warszawie

Układ renina-angiotensyna-aldosteron w patogenezie miażdżycy. Wpływ na komórki śródbłonna i gromadzenie jednojądrzastych leukocytów w ścianie naczynia

The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis. Impact on endothelial cells and accumulation of mononuclear leukocytes in the vascular wall

Summary

Atherosclerosis is presently considered to be a type of chronic inflammatory disease in which development endothelial cell dysfunction, oxidative stress, and the fibroproliferative process within the vascular wall play very important role. Arterial hypertension, which is one of the major risk factors of atherosclerosis, may exert an important effect on many mechanisms significantly contributing to the development and progress of atherosclerosis. The article discusses in detail the role of endothelial cell dysfunction in atherosclerosis pathogenesis and mechanisms responsible for selective accumulation of mononuclear leukocytes within the vascular wall and thus for inflammation existing there. Subsequently, on the basis of the results of experimental and clinical studies, the possibilities of participation of hypertension, and in particular of angiotensin II, in these stages of development of atherosclerosis so significant for this disorder have been discussed. Moreover, the article discusses how angiotensin II contributes to the intensity of inflammatory response and destabilisation of the atherosclerotic plaque and thus to the occurrence of clinical complication of atherosclerosis.


key words: atherosclerosis, hypertension, angiotensin II, endothelial cell dysfunction, mononuclear cell accumulation, inflammation

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 4, pages 279–291.

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka miażdżycy tętnic i chorób z nią związanych, takich jak: choroba niedokrwienowa serca, zawał serca czy udar mózgu. Rozwój technik badawczych umożliwił zdefiniowanie wielu komórkowych i molekularnych procesów, które odgrywają istotną rolę w patogenezie miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. Z badań tych wynika, że niektóre patomechanizmy są wspólne dla obu wspomnianych procesów chorobowych.

Współczesny pogląd na patogenezę miażdżycy zakłada, że jest ona następstwem długotrwałej, działającej destrukcyjnie na ścianę naczynia, narastającej w czasie reakcji obronnej organizmu o charakterze przewlekłej odpowiedzi zapalnej [1, 2]. Jej przebieg modyfikują zaburzenia w metabolizmie lipidów, stres oksydacyjny oraz toczący się w ścianie naczynia proces fibroproliferacyjny. W odpowiedzi na wiele czynników patogenetycznych dochodzi do dysfunkcji komórek śródbłonna i związanej z nią adhezji monocytów i limfocytów do śródbłonna wysięlającej

Adres do korespondencji: dr hab. med. Danuta Zapolska-Downar
Instytut Żywności i Żywnienia
ul. Powiśńska 61/63, 02–903 Warszawa
tel.: (022) 550–98–56
e-mail: dzapolska@izz.waw.pl

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

Praca finansowana z grantu KBN nr 3 P05B 006 23

cego naczyńia tętnicze (szczególnie w miejscach ich rozgałęzień i rozwidleń). Następnie komórki te podlegają przezsrdoblonkowej wędrowce i gromadzą się w błonie wewnętrznej ściany naczyńia. W obecności zmodyfikowanych lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), monocyty zostają przekształcone w makrofagi, które wylapując cząstki lipoprotein przechodzą w komórki piankowe. Towarzyszy temu migracja mięśni gładkich w obrębie błony wewnętrznej ściany naczyńia, co prowadzi do powstawania tak zwanych smug tłuszczowych. Bez usunięcia czynników działających destrukcyjnie na ścianę naczyńia smugi tłuszczowe ulegają postępującej transformacji, która charakteryzuje się dalszym gromadzeniem jednojądrzastych leukocytów, komórek mięśni gładkich i ich proliferacją oraz dalszym odkładaniem składowych macierzy pozakomórkowej. Gromadzenie wewnątrz i na zewnątrz powstającej zmiany dotyczy również lipidów pochodzących z krwi [1, 2]. Obecne w błonie wewnętrznej ściany naczyńia makrofagi i limfocyty T są źródłem wielu cytokin, które w głównej mierze odpowiadają za liczne reakcje immunologiczne i zapalne przebiegające w tym obszarze. Rozwijające się w ścianie naczyńia zapalenie, a szczególnie wydzielane przez makrofagi metaloproteinazy, mogą być przyczyną pęknięcia blaszki miażdżycowej. Obecne w blaszce miażdżycowej cytokiny prozapalne stymulują makrofagi do produkcji czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*), substancji o silnych właściwościach prozakrzepowych [3]. Pęknięcie blaszki miażdżycowej prowadzi do odsłonięcia włókien kolagenu, do którego przylegają płytki krwi, uwalniania TF i innych substancji o właściwościach prozakrzepowych, a w konsekwencji do powstania zakrzepu, który jest główną przyczyną ostrych epizodów wieńcowych.

Ostatnie badania wskazują, że układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) odgrywa istotną rolę nie tylko w patogenezie nadciśnienia tętniczego, ale także miażdżycy [4]. Główny efektor tego układu — enzym konwertujący angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) — jest odpowiedzialny z jednej strony za przekształcenie angiotensyny I do angiotensyny II (Ang II), z drugiej zaś za hydrolizę bradykininy do nieaktywnych związków, przez co znoszony jest jej korzystny wpływ na śródbłonek naczyń. Bradykinina stymuluje bowiem produkcję i wydzielanie prostacykliny (PGI₂, *prostaglandin I₂*), tlenku azotu (NO) i tkankowego aktywatora plazminogenu (t-Pa, *tissue plasminogen activator*), wykazując tym samym działanie wazorelaksacyjne, przeciwpłytkowe i fibrynolityczne.

W działaniu Ang II, substancji o silnych właściwościach presyjnych, pośredniczą obecne na po-

wierzchni komórki receptory, z których najbardziej znane są podtypy 1 i 2 tkankowego receptora angiotensyny (AT₁, AT₂; *angiotensin II tissue receptor subtype 1, 2*) [5]. U dorosłego człowieka ekspresja AT₂ jest niewielka i ogranicza się do mózgu i nadnerczy. Receptory AT₁ należą do rodziny receptorów połączonych z błonowymi białkami G, a ich aktywacja prowadzi do uruchomienia wielu dróg sygnałowych (fosfolipaz A, C i D, cykazy adenylowej i wielu kinaz zaangażowanych w kaskadzie fosforylacji). Jedną z najbardziej znanych konsekwencji aktywacji receptora AT₁, szczególnie w układzie sercowo-naczyniowym, jest produkcja i uwalnianie reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*).

W dalszej części pracy omówione zostaną dowody i mechanizmy potwierdzające istotną rolę układu RAA, a przede wszystkim Ang II, w patogenezie miażdżycy tętnic, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na dysfunkcję komórek śródbłonna i gromadzenie jednojądrzastych leukocytów w ścianie naczyńia.

Wpływ układu renina-angiotensyna-aldosteron na dysfunkcję komórek śródbłonna

Kluczowym i najwcześniejszym procesem w powstawaniu i progresji miażdżycy tętnic jest dysfunkcja komórek śródbłonna, prowadząca między innymi do lokalnej adhezji jednojądrzastych leukocytów z ich następowym gromadzeniem w błonie wewnętrznej ściany naczyńia [6, 7].

Prawidłowo funkcjonujący śródbłonek zapewnia utrzymanie naczyńia w stanie wazodylatacji, hamuje proliferację mięśni gładkich, dostarcza powierzchni antyzakrzepowej, pośredniczy w zachowaniu równowagi między procesami krzepnięcia i fibrynolizy, nie pozwala na adhezję i migrację leukocytów i tym samym rozwój procesów zapalnych w ścianie naczyńia [7]. Komórki śródbłonna utrzymują odpowiednie napięcie naczyń poprzez wydzielanie substancji o właściwościach relaksacyjnych, takich jak NO i PGI₂. Współdziałają one ze sobą także w hamowaniu agregacji płytek krwi i dezagregacji agregatów płytkowych. Prostacyklina ponadto hamuje proliferację mięśni gładkich. W fizjologii komórki śródbłonna stanowią powierzchnię nietrombotyczną [8]. Odpowiedzialna za to jest głównie trombomodulina, białko obecne na powierzchni tychże komórek, które łączy się z trombiną. Z jednej strony trombina połączona z trombomoduliną traci zdolność przekształcania fibrynogenu w fibrynę, z drugiej zaś kompleks ten aktywuje białko C, które inaktywuje aktywne czynniki krzepnięcia V i VIII oraz aktywuje

fibrylizę. Od strony światła naczyń śródbłonek pokryty jest glikokaliksem, który zbudowany jest z glikozaminoglikanów i zawiera siarczan heparanu — aktywator antytrombiny III — która jest głównym naturalnym krążącym we krwi antykoagulantem [8]. Komórki śródbłonna biorą również aktywny udział w regulacji fibrylizy; są źródłem t-Pa, który przekształca plazminogen w aktywną plazminę. Powstająca na powierzchni śródbłonna plazmina zapobiega odkładaniu się fibryny [8].

Dysfunkcję śródbłonna można określić jako zmianę w ilości produktów powstających w wyniku ekspresji wielu genów, prowadzące do upośledzenia jego funkcji [6, 7]. Tak zmieniony śródbłonek nie zapewnia prawidłowej dylatacji naczyń, a raczej promuje zaburzenia w przepływie krwi, głównie dlatego, że dochodzi do upośledzenia syntezy NO i PGI₂ oraz zwiększenia produkcji wielu substancji obkurczających naczyń, między innymi endoteliny-1 (ET-1, *endothelin-1*). Profil mediatorów dysfunkcji komórek śródbłonna nasila proliferację mięśni gładkich. Dochodzi również do zaburzeń krzepnięcia i fibrylizy. Śródbłonek zamiast hamować, może prowadzić do aktywacji płytek krwi i nasilenia procesów krzepnięcia. Dzieje się tak dlatego, że dysfunkcja śródbłonna wiąże się także z obniżeniem syntezy t-Pa, siarczanu heparanu i trombomoduliny przy jednoczesnym wzroście syntezy inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor*) i TF. Dysfunkcja śródbłonna umożliwia migrację leukocytów przez ścianę naczyń. Śródbłonek zamiast hamować, może nasilać stan zapalny, będąc źródłem wielu mediatorów zapalenia.

Mimo że biochemicznych wskaźników dysfunkcji śródbłonna jest wiele, najlepiej poznanym jest zaburzenie funkcji aktywności śródbłonkowego NO [7]. Oszacowania funkcji śródbłonna dokonuje się poprzez ocenę zdolności naczyń krwionośnych do rozkurczu po zastosowaniu acetylocholiny czy bradykininy. Wykonanie tego badania nie nastręcza większych trudności. W przypadku zaburzeń w aktywności lub biodostępności NO dochodzi do upośledzenia wazodylatoryjnej odpowiedzi na acetylocholinę czy bradykininę.

Angiotensyna II może pośrednio i bezpośrednio przyczyniać się do zaburzeń funkcji śródbłonna związanych z zależnymi od NO właściwościami kontrolowania napięcia naczyń poprzez wpływ na stres oksydacyjny w ścianie naczyń. Substancja ta odgrywa istotną rolę w generowaniu ROS w ścianie naczyń poprzez stymulację związanej z błoną komórkową oksydazy fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADP(H), *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) w komórkach mięśni gładkich [9]

i komórkach śródbłonna [10]. W badaniach *in vivo* wykazano, że wzrost produkcji nadtlenu po infuzji Ang II nie zależał od efektu hemodynamicznego, gdyż nadciśnienie indukowane norepinefryną nie powodowało takiego efektu [11]. W badaniach przeprowadzonych na myszach pozbawionych genu dla apoE (myszy apoE^{-/-}) wykazano, że zastosowanie fosinoprilu wiązało się z zahamowaniem procesu aterogenezy i oksydacji LDL [12].

Pośredni wpływ Ang II na zależne od NO funkcje wazodylatoryjne śródbłonna może być wynikiem tego, że stymulując produkcję ROS, przyczynia się do powstawania zmodyfikowanych oksydacyjnie LDL (*oxy*-LDL) — głównego czynnika patogenetycznego dysfunkcji śródbłonna, który w znaczący sposób wpływa na zależną od śródbłonna wazodylatację naczyń [6]. Zmodyfikowane oksydacyjnie LDL upośledzają transkrypcję mRNA dla śródbłonkowej syntazy NO (NOS3), destabilizują powstałe już po transkrypcji mRNA oraz aktywują kinazę białkową C, która również upośledza produkcję syntazy NO [13]. Ponadto *oxy*-LDL są inhibitorami już powstałego NO i hamują zależne od receptora uwalnianie tej substancji. Utlenione LDL zaburzają wazodylatację naczyń także poprzez stymulowanie produkcji endoteliny-1, która jest produkowanym przez komórki śródbłonna peptydem o silnych właściwościach obkurczających naczyń i stymulującym proliferację mięśni gładkich [6].

Bezpośredni wpływ Ang II jest związany z tym, że produkowane w zwiększonej ilości ROS prowadzą do chemicznej inaktywacji NO i tym samym upośledzają jego biodostępność. Reakcje ROS z NO prowadzą także do powstania wysoce reaktywnych i biologicznie czynnych pochodnych (jak np. nadtlenuazotyn), które prowadzą do dalszej oksydacji lipoprotein i innych białek komórkowych. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że infuzja Ang II zwiększała 2-krotnie produkcję ROS poprzez mechanizm zależny od NADP(H) [14]. Natomiast jednoczesne podawanie dysmutazy nadtlenukowej zwiększało zależną od acetylocholiny relaksację naczyń, co sugerowało, że ROS przyczyniają się do dysfunkcji zależnej od NO. Zastosowanie perindoprilu u szczurów z niewydolnością serca zapobiega hamowaniu syntazy NO i normalizuje zależną od NO wazodylatację [15]. W badaniach wykonanych na modelu wyizolowanego serca kaptopril podwyższał syntezę NO i usprawniał funkcję lewej komory w reperfuzyjnym uszkodzeniu serca [16]. Podobnie w badaniach wykonanych u chorych na cukrzycę wykazano, że enalapril podwyższa zależną od NO wazodylatację naczyń krwionośnych [17]. Enalapril poprawiał także rezerwę wieńcową u pa-

cientów z nadciśnieniem i podwyższał zależny od NO, indukowany bradykininą, przepływ krwi.

Również inne leki stosowane powszechnie w leczeniu chorób naczyniowo-sercowych mogą modyfikować efekty biologiczne pobudzenia receptora AT1. Wykazano, że statyny hamują ekspresję receptora AT1 i aktywność oksydazy NADP(H). Poprawiają wazodylatacyjną funkcję śródbłonka poprzez stymulację ekspresji genu syntazy NO i zwiększenie jego biodostępności oraz hamowanie ekspresji genu endoteliny-1 [18].

Angiotensyna II może też wpływać niekorzystnie na inne funkcje śródbłonka związane z udziałem w procesie krzepnięcia krwi i fibrylizacji. Czynniki tkankowe, który jest inicjatorem zewnątrzopochodnej drogi krzepnięcia, normalnie nie występuje na komórkach śródbłonka i monocytach, jego ekspresja indukowana jest przez wiele czynników odgrywających istotną rolę w patogenezie miażdżycy [8]. Jest on jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za powstawanie nadkrzepliwości w chorobach naczyń wieńcowych [19]. Obecność TF wykazano w wycinkach naczyń dotkniętych procesem miażdżycowym, pobranych od pacjentów z chorobą niedokrwienną [20] i zawałem serca [21]. Jednym ze znanych stymulatorów dysfunkcji śródbłonka związanej z produkcją TF i PAI-1 jest czynnik martwicy guza (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [8]. Ostatnio wykazano, że Ang II zwiększa syntezę TNF- α [22]. Sama Ang II stymuluje komórki śródbłonka do syntezy TF [23] i PAI-1 [24, 25]. Inhibitor aktywatora plazminogenu jest głównym inhibitorem fibrylizacji i — jak wskazują badania — jego podwyższone stężenia w surowicy są czynnikiem ryzyka wystąpienia zakrzepicy w tętnicach [26]. Zwiększoną ekspresję PAI-1 wykazano w wycinkach naczyń dotkniętych procesem miażdżycowym [27]. Prawdopodobnie jest ona czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca [28].

Angiotensyna II, przyczyniając się do powstawania *oxy*-LDL, może pośrednio prowadzić do dużo większych zaburzeń funkcji śródbłonka, związanych z procesami krzepnięcia i fibrylizacji. Utlenione LDL powodują szereg zmian funkcji śródbłonka [6, 13]. Zwiększają one transkrypcję mRNA dla PAI-1, obniżają mRNA dla t-Pa i trombomoduliny oraz indukują zmiany stechiometryczne w strukturze siarczanu heparanu. Upośledzenie syntezy PGI₂ przez *oxy*-LDL prowadzi do zwiększonej syntezy tromboksanu A₂ (TXA₂), substancji, która stymuluje agregację płytek i kurczenie naczyń [6]. Opisane procesy wyzwalają prozakrzepowe i prokoagulacyjne właściwości śródbłonka i inicjują formowanie skrzepu.

Obecna w *oxy*-LDL lizofosfatydylocholina prowadzi do wzrostu w komórkach śródbłonka płytkowego

czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor*), który jest najsilniejszym czynnikiem mitogennym i chemotaktycznym dla mięśni gładkich, powodującym gromadzenie się tych komórek w błonie wewnętrznej zmiany miażdżycowej [29].

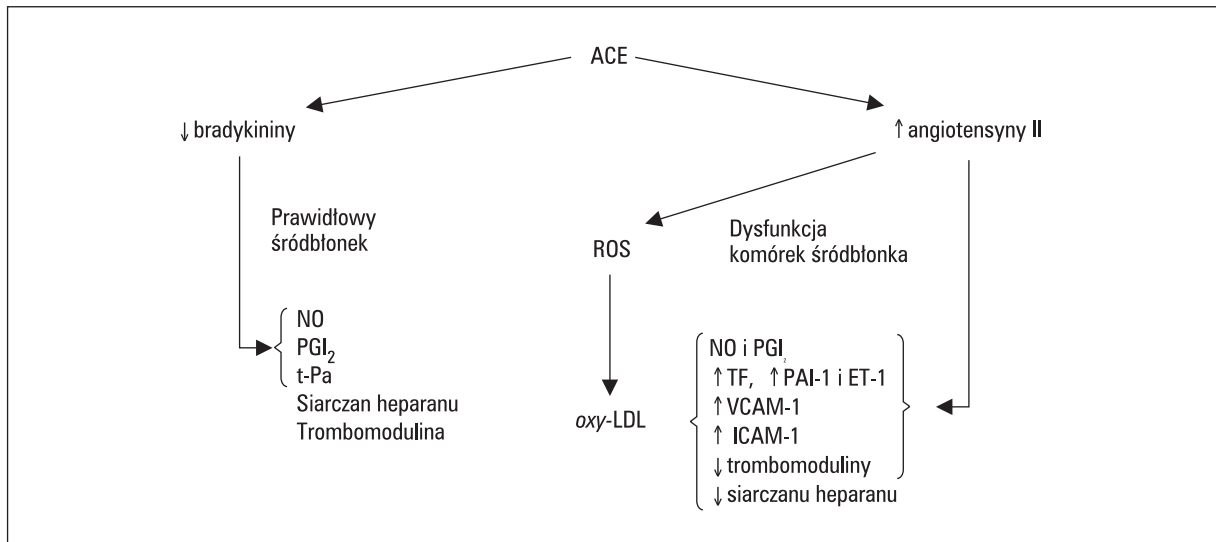
Angiotensyna II może także wpływać na zmiany funkcji śródbłonka z antyadhezyjnych na proadhezyjne, wpływając na ekspresję śródbłonkowych cząstek adhezyjnych, co zostanie szerzej omówione w dalszej części pracy.

Jak wynika z przedstawionych faktów, zilustrowanych na rycinie 1, wzrost aktywności układu RAA wydaje się być ściśle związany z dysfunkcją śródbłonka. Sugeruje się, że szerokie spektrum działania inhibitorów ACE, polegające na znoszeniu niekorzystnego wpływu Ang II na śródbłonek, stanowi wytłumaczenie ich działania przeciwmiażdżycowego i skuteczności klinicznej [7].

Podobnie sugeruje się, że kliniczne korzyści wynikające ze stosowania statyn są efektem między innymi ich wpływu na śródbłonek. Oprócz wymienionych wcześniej właściwości należy wspomnieć, że statyny hamują ekspresję PAI-1 i TF, a stymulują ekspresję t-Pa [18, 30].

Wpływ układu renina-angiotensyna-aldosteron na rekrutację jednojądrzastych leukocytów

Cechą charakterystyczną wczesnych etapów miażdżycy tętnic jest lokalne i selektywne gromadzenie monocytów i limfocytów w błonie wewnętrznej ściany naczyń [1]. Tak jak w przypadku innych stanów zapalnych, w tym procesie istotną rolę odgrywa wiele interakcji międzykomórkowych. W interakcjach tych pośredniczą białka zwane cząstkami adhezyjnymi [31]. Od ich rodzaju i wielkości ekspresji na powierzchni komórek zależy w dużej mierze typ komórek, które dostają się do przestrzeni podśródbłonkowej [32]. Do śródbłonkowych cząstek adhezyjnych zalicza się: selektynę E, ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), ICAM-2, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) i PECAM-1 (*platelet-endothelial cell adhesion molecule*). Najbardziej znane i prawdopodobnie najistotniejsze dla rozwoju miażdżycy są dwie cząstki adhezyjne: VCAM-1 (CD106) i ICAM-1 (CD54). Obecność obu cząstek adhezyjnych wykazano w regionach naczyń predysponowanych do miażdżycy oraz w obszarach istniejącej już blaszki miażdżycowej, w przeciwieństwie do okolic niezmiennych [33, 34]. Cząstka VCAM-1 nie występuje na spoczynkowych komórkach śródbłonka. Znanyymi stymulatorami jej ekspresji są: TNF- α , IL-1, IL-4 oraz *oxy*-LDL [31, 32]. Jej



Rycina 1. Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w dysfunkcji komórek śródbłonna

NO — tlenek azotu, PGI₂ — prostacyklina, t-Pa — tkankowy aktywator plazminogenu, TF — czynnik tkankowy, PAI-1 — inhibitor aktywatora plazminogenu, ET-1 — endotelina-1, ROS — reaktywne związki tlenowe, oxy-LDL — zmodyfikowane oksydacyjnie LDL

Figure 1. The role of renin-angiotensin-aldosteron system (RAAS) in endothelial cells dysfunction

NO — nitric oxide, PGI₂ — prostacyclin, t-Pa — tissue plasminogen activator, TF — tissue factor, PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1, ET-1 — endothelin-1, ROS — reactive oxygen species, oxyLDL — oxidatively modified LDL

ligandem jest VLA-4, β_1 -integryna, obecna jedynie na monocytach i limfocytach. Częstka ICAM-1 występuje w niewielkiej ilości na spoczynkowych komórkach śródbłonna. Jej ekspresja wzrasta po stymulacji cytokinami, głównie interferonem- γ (IFN- γ), IL-1 i TNF- α oraz oxy-LDL [31, 35]. Ligandem dla ICAM-1 jest LFA-1 (*Lymphocyte Function-associated Antigen*, antygen związany z funkcją limfocytów), glikoproteina należąca do grupy β_2 -integryn, która występuje na wszystkich typach leukocytów, oraz Mac-1, obecna na granulocytach obojętnochłonnych i monocytach.

Adhezja i migracja leukocytów do ściany naczynia są wieloetapowymi procesami, podczas których zachodzą podlegające ścisłej regulacji interakcje między komórkami śródbłonna a leukocytami [36]. W pierwszym etapie dochodzi do krótkotrwałej adhezji, w której pośredniczą selektyna E lub P na komórkach śródbłonna i jej ligandy na leukocytach. Ligandami mogą być glikoproteiny zawierające sialowany Lewis X, a także selektyna L [37]. Wstępna faza jest niezależna od aktywacji, a leukocyty toczą się (*rolling*) po komórkach śródbłonna. Opisane interakcje są nietrwałe, gdyż w ich następstwie dochodzi do złuszczenia selektyn, co umożliwia aktywację leukocytów przez uwalniane lokalnie czynniki chemotaktyczne. Dzięki takiemu mechanizmowi kontroli adhezja pojawia się głównie w miejscach objętych procesem zapalnym. Wskutek aktywacji leukocytów dochodzi do bardziej trwałej adhezji do komórek śródbłonna dzięki interakcjom: ICAM-1/LFA-1 i VCAM-1/

VLA-4. W przezśródbłonkowej wędrówce leukocytów pośredniczą interakcje między PECAM-1 na komórkach śródbłonna a PECAM-1 na leukocytach [38]. W przypadku braku czynników chemotaktycznych nie dochodzi do trwałej adhezji, a tym samym do migracji [39, 40]. Z wielu dotychczasowych badań wynika, że za selektywną akumulację monocytów i limfocytów w ścianie naczynia w przebiegu miażdżycy odpowiedzialne są interakcje VCAM-1/VLA-4 [32]. Natura sygnałów i związanych z tym molekularnych mechanizmów, które stymulują ekspresję genów dla VCAM-1 i ICAM-1 we wczesnych etapach miażdżycy, nie została w pełni wyjaśniona. Sugeruje się, że stres oksydacyjny może odgrywać istotną rolę w regulacji ekspresji genu dla VCAM-1 [41].

Głównym czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję VCAM-1 i ICAM-1 jest czynnik jądrowy κ B (NF- κ B, *nuclear factor- κ B*) [42]. W większości komórek zlokalizowany jest w cytoplazmie w postaci nieaktywnego kompleksu z białkami inhibitorowymi. Czynniki κ B aktywowany jest przez różne czynniki prozapalne i immunoregulatorowe, takie jak interleukiny, TNF- α , limfotoksyny czy lipopolisacharydy. Również oxy-LDL i wolne rodniki tlenowe aktywują NF- κ B [42, 43]. Aktywacja polega na uwolnieniu tego czynnika z połączeń z białkami inhibitorowymi. Uwolniony NF- κ B przechodzi z cytoplazmy do jądra komórki, gdzie łączy się z miejscami wiążącymi w obszarach promotorowych wielu genów, głównie związanych z przebiegiem procesu

zapalnego, proliferacją i różnicowaniem się komórek. Ostatnio stwierdzono obecność aktywnej formy tego czynnika w ścianie naczynia dotkniętej procesem miażdżycowym [44]. Podwyższoną aktywność NF- κ B wykazano w komórkach piankowatych połączonych ze zmian miażdżycowych [45].

Podobnie jak w przypadku dysfunkcji komórek śródbłonna, Ang II może przyczyniać się do rekrutacji monocytów i limfocytów w sposób pośredni i bezpośredni. Pośrednio przyczynia się poprzez stymulację stresu oksydacyjnego, który nasila powstawanie *oxy*-LDL. Obecna w ich składzie lizofosfatydylocholina indukuje ekspresję VCAM-1 i ICAM-1 na powierzchni komórek śródbłonna [2]. Ponieważ jest ona jednocześnie czynnikiem chemotaktycznym dla monocytów i limfocytów, promuje rekrutację tych komórek i ich gromadzenie w błonie wewnętrznej. Zmodyfikowane oksydacyjnie LDL są jednym z istotnych czynników stymulujących aktywność NF- κ B [42].

Z dotychczasowych badań wynika, że Ang II może również w sposób bezpośredni przyczyniać się do nasilenia rekrutacji jednojądrzastych leukocytów w ścianie naczynia w miażdżycy. Poprzez mechanizm zależny od stresu oksydacyjnego stymuluje ona ekspresję VCAM-1 w komórkach śródbłonna [46]. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że infuzja norepinefryny i Ang II prowadzi do takiej samej odpowiedzi hipertensyjnej, ale tylko u szczurów poddanych działaniu Ang II wykazano wzrost ekspresji VCAM-1 w wycinkach z aorty [47]. Losartan hamował zarówno indukowane przez Ang II nadciśnienie tętnicze, jak i wzrost ekspresji VCAM-1. Inkubacja komórek śródbłonna z Ang II prowadzi również do zwiększenia ekspresji mRNA dla ICAM-1, z jednoczesnym wzrostem rozpuszczalnej formy ICAM-1 (sICAM-1) w medium inkubacyjnym [48]. Z dotychczasowych badań wynika, że stężenie rozpuszczalnych form śródbłonkowych cząstek adhezyjnych w medium inkubacyjnym jest wprost proporcjonalna do ekspresji powierzchniowej [49]. Infuzja Ang II prowadziła do podwyższenia stężenia sICAM-1 w surowicy zarówno u chorych z nadciśnieniem, jak i u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [48]. Losartan hamował wyjściowe oraz zależne od Ang II poziomy sICAM-1. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej wykazano, że irbesartan obniża podwyższone u tych pacjentów, w porównaniu z grupą kontrolną, stężenia sVCAM-1 [50]. Z dotychczasowych badań wynika, że również statyny i fibraty hamują stymulowaną ekspresję śródbłonkowych cząstek adhezyjnych poprzez wpływ na NF- κ B [18, 30, 51].

Jak wspomniano wcześniej, proces adhezji z postępującą przezśródbłonkową wędrówką zależy nie

tylko od ekspresji śródbłonkowych cząstek adhezyjnych, ale także od aktywacji leukocytów, czyli wydzielanych lokalnie czynników chemotaktycznych. Angiotensyna II stymuluje syntezę MCP-1 (*macrophage/monocyte chemotactic protein*), czynnika chemotaktycznego dla monocytów i limfocytów, czyli komórek obecnych w ścianie naczynia w każdym stadium miażdżycy [52]. Obecność tej chemokiny w ścianie naczynia wykazano zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych [53, 54]. Istotną rolę MCP-1 w patogenezie miażdżycy potwierdzają badania przeprowadzone na zwierzęcych modelach doświadczalnych tej choroby. U myszy pozbawionych jednocześnie genu receptora dla LDL i MCP-1 stwierdzono dużo mniejszą akumulację makrofagów w ścianie naczynia i powolniejsze tworzenie zmiany miażdżycowej w porównaniu z myszami z prawidłowym genem dla MCP-1 [55]. Podawanie losartanu królikom z hipercholesterolemią wiązało się ze zmniejszeniem proliferacji w obrębie błony wewnętrznej i obniżeniem ekspresji MCP-1 [56]. U myszy pozbawionych Apo E, u których zastosowano irbesartan, stwierdzono zmniejszenie akumulacji monocytów/makrofagów w ścianie naczynia z towarzyszącym osłabieniem ekspresji MCP-1 w obrębie zmiany miażdżycowej [57].

Jednym z mechanizmów, za pomocą których Ang II reguluje ekspresję śródbłonkowych cząstek adhezyjnych oraz MCP-1 jest jej wpływ na NF- κ B. Jak wynika z przeprowadzonych dotychczas badań *in vitro*, Ang II aktywuje ten istotny prozapalny czynnik transkrypcyjny w monocytach, komórkach mięśni gładkich i komórkach śródbłonna [46, 58]. W zwierzęcym modelu doświadczalnym miażdżycy indukowanej dietą stwierdzono obecność aktywnej postaci NF- κ B z towarzyszącą ekspresją MCP-1 i inkorporacją makrofagów w ścianie naczynia [52]. Zastosowanie chinaprilu prowadziło do redukcji wszystkich trzech parametrów.

O roli nadciśnienia tętniczego i Ang II w rekrutacji jednojądrzastych leukocytów świadczą badania przeprowadzone na zwierzęcym modelu doświadczalnym, z których wynika, że różne formy nadciśnienia tętniczego indukują infiltrację monocytów/makrofagów w naczyniach [59], nerkach [60] i sercu [61]. Infiltracja makrofagów w nerkach czy sercu wydaje się bardziej nasiloną w formach nadciśnienia ze zaktywowanym układem RAA. W badaniach przeprowadzonych na szczurach transgenicznym posiadających ludzkie geny dla reniny i angiotensynogenu, u których stwierdza się nadciśnienie i uszkodzenie nerek, wykazano obecność monocytów/makrofagów w nerkach czy sercu, z towarzyszącą ekspresją VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 i PAI-1 [62, 63]. Interwencja terapeutyczna

prowadząca do obniżenia ciśnienia tętniczego i protekcyjnego działania na narządy związana była z redukcją infiltracji monocytów/makrofagów, z jednoczesnym obniżeniem ekspresji śródbłonkowych cząstek adhezyjnych, MCP-1 i PAI-1.

Ocena infiltracji monocytów/makrofagów w ludzkich narządach jest trudna. Z opublikowanych ostatnio badań wynika, że pośrednio takiej oceny można dokonać poprzez pomiar wskaźników aktywacji krążących we krwi jednojądrzastych leukocytów i tym samym ich predyspozycji do adhezji i przezśródbłonkowej wędrówki. Badania Dorffel i wsp. [64] wykazały, że uzyskane od chorych z nadciśnieniem tętniczym monocyty poddane działaniu Ang II lub lipopopsacharydów (LPS, *lipopolysaccharide*) wydzielają dużo więcej TNF- α i IL-1 β niż monocyty ludzi zdrowych. Preinkubacja monocytów z losartanem wiązała się z obniżeniem stymulowanej Ang II sekrecji IL-1 β do takiego samego poziomu, zarówno w przypadku monocytów pochodzących od ludzi zdrowych, jak i od chorych z nadciśnieniem tętniczym. Sugeruje to, że krążące we krwi pacjentów z nadciśnieniem monocyty podlegają preaktywacji, a Ang II jest czynnikiem sprawczym takiego stanu rzeczy. Jednym z uznanych wskaźników aktywacji monocytów jest ich zdolność do produkcji reaktywnych form tlenu. Okazało się, że świeżo wyizolowane z krwi obwodowej monocyty stymulowane PMA (*Phorbol 12-Myristate 13-Acetate*, octan tetradekanoliforbolu) lub Ang II produkują dużo więcej ROS niż monocyty ludzi zdrowych [65].

Jak wspomniano, proces adhezji zależy nie tylko od ekspresji śródbłonkowych cząstek adhezyjnych, ale także od ekspresji ich ligandów na leukocytach. Badania Mills i wsp. [66] wykazały, że ekspresja CD11a (składowa LFA-1, który jest ligandem dla ICAM-1) była intensywniejsza na monocytach i limfocytach uzyskanych od chorych z nadciśnieniem tętniczym niż na jednojądrzastych leukocytach od osób zdrowych. Podczas toczenia się leukocytów po śródbłonku dochodzi do złuszczenia się selektyny L. Ostatnio wykazano, że limfocyty pochodzące od chorych z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z limfocytami zdrowych ludzi, charakteryzują się mniejszą ekspresją CD62L (selektyna L) i dużo większą ekspresją CD11a [67]. Bezpośrednich dowodów na to, że nadciśnienie tętnicze predysponuje do zwiększonej rekrutacji jednojądrzastych leukocytów, dostarczają badania nad zdolnością tych komórek do adhezji. Świeżo wyizolowane z krwi obwodowej monocyty i limfocyty chorych z nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się dużo większą adhezją do komórek śródbłonka, zarówno spontaniczną,

jak i stymulowaną [65]. W innych badaniach wykazano, że wysiłek fizyczny nasila adhezję świeżo wyizolowanych jednojądrzastych leukocytów do komórek śródbłonka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a obniża ją u ludzi zdrowych [66].

Wpływ układu renina-angiotensyna-aldosteron na mechanizmy odpowiedzi zapalnej i destabilizację blaszki miażdżycowej

Aktualnie powszechnie akceptowany jest pogląd, że miażdżycy jest rodzajem przewlekłej choroby zapalnej, w której główną rolę odgrywają interakcje między makrofagami a limfocytami. Interakcje te odpowiedzialne są w głównej mierze za rozwijające się w ścianie naczynia zapalenie, którego przebieg zależy od wydzielanych lokalnie (przez zaktywowane makrofagi) cytokin prozapalnych. Jedną z ważnych konsekwencji przebiegającej miejscowo odpowiedzi zapalnej może być pęknięcie blaszki miażdżycowej, co w połączeniu z zakrzepicą może powodować poważne następstwa kliniczne w postaci niedokrwienia, zawału serca czy udaru mózgu. Podobnie jak w przypadku ekspresji śródbłonkowych cząstek adhezyjnych, produkcja cytokin prozapalnych regulowana jest przez NF- κ B. Jak wspomniano wcześniej, Ang II jest aktywatorem NF- κ B, co sugeruje, że może się ona przyczyniać do pobudzania przebiegającej w ścianie naczynia odpowiedzi zapalnej.

Potwierdzeniem fundamentalnej roli zapalenia w aterogenezie są wyniki wielu opublikowanych ostatnio badań klinicznych i epidemiologicznych, które wskazują na istnienie systemowej odpowiedzi zapalnej u pacjentów z powikłaną postacią miażdżycy. Wśród najczęściej badanych wskaźników systemowej odpowiedzi zapalnej wymienić należy: białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), fibrynogen i amyloid A. Głównym źródłem tych, ale także i innych wskaźników systemowej odpowiedzi zapalnej jest wątroba pobudzana do ich syntezy przez IL-6. Jest to cytokina prozapalna wydzielana głównie przez makrofagi i komórki mięśni gładkich.

Jednak najczęściej badany ostatnio wskaźnikiem systemowej odpowiedzi zapalnej jest CRP. Podwyższone stężenia CRP stwierdza się u pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych, u których wartości tego wskaźnika są dwukrotnie wyższe niż u ludzi zdrowych [68]. W momencie wystąpienia ostrych epizodów wieńcowych dochodzi do dalszego wzrostu stężenia CRP. U pacjentów ze stabilną i niestabilną postacią choroby niedokrwiennej stężenie CRP powyżej 3 μ g/ml wiązało się z 2-krotnym wzro-

stem ryzyka wystąpienia ostrych epizodów wieńcowych (zawał serca, zgon). U pacjentów po zawale serca wysokie stężenia CRP związane są z ponownym wystąpieniem powikłań klinicznych [69]. Białko C-reaktywne może mieć także wartość prognostyczną u pacjentów poddawanych procedurze angioplastyki czy rewaskularyzacji. Stężenia CRP powyżej 3 $\mu\text{g/ml}$ przed wykonaniem przezskórnej angioplastyki czy 9 $\mu\text{g/ml}$ przed procedurą rewaskularyzacji wiązały się z 3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zawału serca czy zgonu [70, 71].

Chociaż wiele markerów systemowej odpowiedzi zapalnej koreluje ze wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, to właśnie CRP zyskało miano istotnego czynnika predykcyjnego, któremu poświęcono w ostatnich latach wiele badań. Osoczowe stężenia CRP charakteryzują się długim okresem półtrwania, niezmiennymi poziomami u poszczególnych osób, jak również małą zmiennością dobową i sezonową. Od czasu wprowadzenia metody ELISA o wysokiej czułości (hs-CRP) uzyskuje się wyniki o wysokiej czułości i powtarzalności zarówno w świeżym osoczu, jak i osoczu mrożonym. Wyniki badań prospektywnych wskazują, że CRP jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych [72, 73]. Ponadto związek między stężeniami CRP a ryzykiem wystąpienia powikłań klinicznych jest niezależny od wieku, palenia tytoniu, stężenia cholesterolu i innych czynników ryzyka miażdżycy. Ostatnie badania wskazują, że CRP jest lepszym wskaźnikiem prognostycznym niż parametry lipidowe i inne markery zapalenia [74]. Metaanaliza wielu prospektywnych badań wykazała, że tylko CRP i stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL (TC/HDL-C) są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia w przyszłości klinicznych powikłań miażdżycy. Ponadto dostępne badania sugerują, że oznaczanie CRP w połączeniu z badaniami lipidowymi może mieć istotne znaczenie, szczególnie w przypadku badanych z niskimi stężeniami cholesterolu frakcji LDL. Wytyczne *Center for Disease Control American Heart Association* zalecają oznaczanie hs-CRP jako wskaźnika z wyboru do oceny ryzyka wystąpienia w przyszłości klinicznych powikłań miażdżycy. Według tych wytycznych stężenia CRP poniżej 1 mg/l uważa się za wskaźnik niskiego ryzyka, wartości w zakresie 1–3 mg/l za wskaźnik średniego ryzyka, a wartości powyżej 3 mg/l za wskaźnik wysokiego ryzyka wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych [75].

Ostatnio wykazano, że CRP dostarcza informacji na temat wystąpienia w przyszłości zespołu metabolicznego i może być wskaźnikiem predykcyjnym cukrzycy typu 2 [75–77].

Zespół metaboliczny to kompleks zaburzeń związanych z naciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Tym, co łączy naciśnienie z zaburzeniami gospodarki węglowodanowo-lipidowej jest insulinooporność i hiperinsulinemia. Znaczny wzrost ryzyka wystąpienia klinicznych powikłań miażdżycy w zespole metabolicznym nie jest jedynie wynikiem obecności klasycznych czynników ryzyka miażdżycy. Sugeruje się, że wśród innych mechanizmów istotną rolę odgrywają: dysfunkcja śródbłonna, procesy zapalne i aktywacja układu RAA [78]. Zespół metaboliczny związany jest z otyłością. Tkanka tłuszczowa jest źródłem wielu cytokin zapalnych. Odpowiedzialna jest również za aktywację układu RAA. Wydaje się, że wiele omówionych wcześniej patomechanizmów związanych z aktywacją układu RAA odgrywa również istotną rolę w patofizjologii zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Potwierdzeniem tego są badania, z których wynika, że podawanie leków hamujących efekty pobudzenia receptora AT1 pacjentom z cukrzycą typu 2 związane jest ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego [79–81]. Wracając do CRP, należy stwierdzić, że stężenie tego białka wydaje się bardziej wartościowym wskaźnikiem oceny ryzyka niż stężenie cholesterolu frakcji LDL, gdyż zapalenie w przeciwieństwie do stężenia cholesterolu odgrywa kluczową rolę w procesach związanych z zespołem metabolicznym. Stężenie CRP pozytywnie koreluje z charakterystycznymi dla tego zespołu nieprawidłowościami, takimi jak: wysokie stężenie triglicerydów, niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL, otyłość, naciśnienie tętnicze, mikroalbuminuria i upośledzenie fibrylizacji [77]. Wśród pacjentów z zespołem metabolicznym, u których stężenia CRP przekraczały 3 $\mu\text{g/ml}$ stwierdzono 2-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia w przyszłości powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z tymi pacjentami, u których stężenia CRP wynosiły poniżej 1 $\mu\text{g/ml}$. Białko C-reaktywne może mieć również wartość prognostyczną dla wystąpienia w przyszłości cukrzycy typu 2. W czteroletnich badaniach *follow-up* wykazano, że u kobiet, u których stężenie CRP wynosiło powyżej 6,1 $\mu\text{g/ml}$ ryzyko wystąpienia cukrzycy było 4-krotnie wyższe niż u kobiet, u których było ono poniżej 1 $\mu\text{g/ml}$ [82].

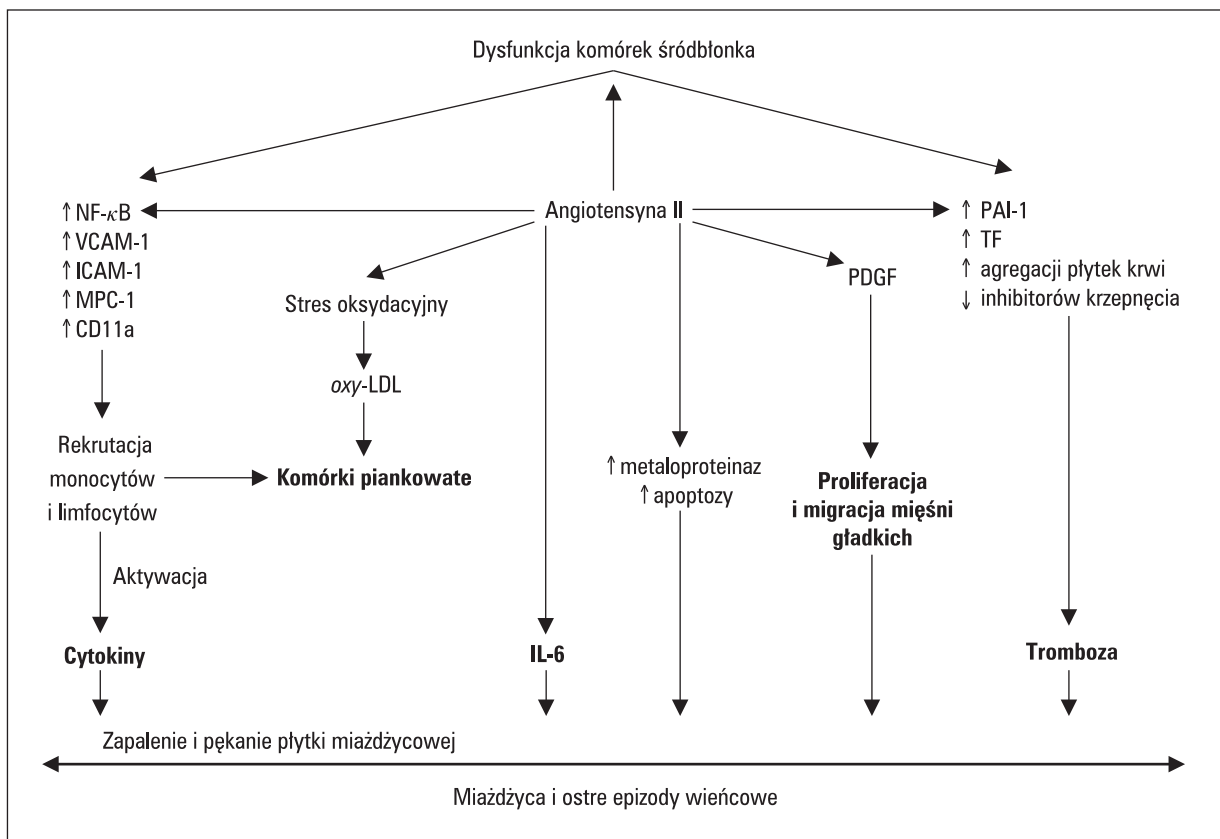
Na rolę procesów zapalnych w miażdżycy i występowaniu jej powikłań klinicznych wskazują również badania oceniające wpływ terapii statynami na stężenie CRP. Wykazano, że stosowanie statyn wiązało się z 15–25-procentową redukcją stężenia CRP już po 6 tygodniach terapii [83, 84]. W badaniu CARE wykazano, że zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrych powikłań klinicznych po terapii statyna-

mi było większe u pacjentów z wysokimi stężeniami CRP (o 54%) w porównaniu z pacjentami z niskimi stężeniami CRP (tylko o 25%), mimo że stężenia lipidów były podobne [69].

Białko C-reaktywne jest cennym biomarkerem, gdyż z jednej strony jego stężenia w surowicy są odzwierciedleniem aktywacji cytokin (szczególnie IL-6), które pobudzają wątrobę do zwiększonej jego syntezy, zaś z drugiej strony wykazuje wiele aktywności, które mogą w bezpośredni sposób wpływać na przebieg miażdżycy tętnic i wystąpienie jej powikłań. Badania eksperymentalne ujawniły szeroki zakres potencjalnego proaterogennego działania CRP. Wykazano, że białko to podwyższa ekspresję receptora AT1 na powierzchni komórek mięśni gładkich, promuje ich migrację i proliferację oraz nasila produkcję ROS [85]. Stymuluje również syntezę PAI-1 przez komórki śródbłonka [76], obniża ekspresję śródbłonkowej syntazy NO i jego biodostępność [86, 87] oraz nasila wylapywanie LDL z następowym tworzeniem komórek piankowatych [88]. Ponadto jest aktywatorem

składowych dopełniacza [89], czynnikiem chemotaktycznym [90], a także stymulatorem syntezy cytokin i TF przez monocyty [91]. W komórkach śródbłonka dochodzi do wzrostu ekspresji VAM-1, ICAM-1 i MCP-1 [92, 93]. Głównym źródłem CRP jest wątroba, niemniej białko to może być produkowane przez komórki obecne w blaszce miażdżycowej [94].

Jak już wspomniano, cytokiną głównie odpowiedzialną za pobudzanie wątroby do produkcji CRP jest IL-6. Jej podwyższone stężenia okazały się również cennym wskaźnikiem prognostycznym wystąpienia powikłań miażdżycy. Stężenia IL-6 korelują z paleniem tytoniu, wiekiem, wysokimi stężeniami triglicerydów i fibrynogenu oraz ciężkością przebiegu choroby niedokrwiennej [95]. Podwyższone stężenia IL-6 towarzyszą niestabilnej postaci choroby niedokrwiennej [96]. Stężenia IL-6 mogą być także wskaźnikiem niestabilnej blaszki miażdżycowej. Angiotensyna II może się przyczyniać do pobudzenia systemowej odpowiedzi zapalnej oraz destabilizacji blaszki miażdżycowej, gdyż — jak wynika z przeprowadzonych ba-



Rycina 2. Rola angiotensyny II (Ang II) w patogenezie miażdżycy i ostrych epizodów wieńcowych

NF- κ B — czynnik jądrowy- κ B, MCP-1 — czynnik chemotaktyczny dla monocytów, PDGF — czynnik wzrostowy pochodzenia płytkowego, PAI-1 — inhibitor aktywatora plazminogenu, TF — czynnik tkankowy, IL-6 — interleukina 6, *oxy*-LDL — zmodyfikowane oksydacyjnie LDL

Figure 2. The role of angiotensin II (Ang II) in pathogenesis of atherosclerosis and acute coronary syndromes

NF- κ B — nuclear factor- κ B, MCP-1 — monocyte chemotactic protein-1, PDGF — platelet derived growth factor, PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1, TF — tissue factor, *oxy*LDL — oxidatively modified LDL

dań *in vitro* — jest ona stymulatorem ekspresji IL-6 w makrofagach i komórkach mięśni gładkich [97]. Należy wspomnieć, że pęknięcie blaszki miażdżycowej jest wynikiem nie tylko uruchomienia wielu mechanizmów odpowiedzi zapalnej, ale także nasilenia apoptozy i zwiększonej degradacji składowych macierzy pozakomórkowej przez metaloproteinazy. Angiotensyna II, pobudzając mechanizmy odpowiedzi zapalnej poprzez wpływ na NF- κ B, może także przyczynić się do trawienia składowych macierzy pozakomórkowej, ponieważ cytokiny, takie jak TNF i IL-6, stymulują makrofagi do syntezy metaloproteinaz. Ponadto sama Ang II jest aktywatorem metaloproteinaz [98]. Indukuje także apoptozę komórek mięśni gładkich, a indukcja ta jest hamowana przez blokadę receptora A1 [99, 100].

Jak wynika z przedstawionych faktów, Ang II może odgrywać istotną rolę w wielu patomechanizmach zaangażowanych w powstawanie i progresję miażdżycy, jak również przyczynić się do pęknięcia blaszki miażdżycowej i tym samym do wystąpienia klinicznych powikłań miażdżycy (ryc. 2).

Streszczenie

Współcześnie uważa się, że miażdżycy jest rodzajem przewlekłej choroby zapalnej, w przebiegu której istotną rolę odgrywa dysfunkcja komórek śródbłonna, stres oksydacyjny i toczący się w ścianie naczynia proces fibroproliferacyjny. Nadciśnienie tętnicze, będące jednym z głównych czynników ryzyka miażdżycy, może mieć istotny wpływ na wiele mechanizmów, które odgrywają istotną rolę w jej powstawaniu i progresji. W pracy szczegółowo omówiono rolę dysfunkcji komórek śródbłonna w patogeniezie miażdżycy oraz mechanizmy odpowiedzialne za selektywne gromadzenie jednojądrzastych leukocytów w ścianie naczynia i tym samym rozwijające się tam zapalenie. Następnie na podstawie wyników badań eksperymentalnych i klinicznych przedyskutowano możliwości udziału nadciśnienia tętniczego, a szczególnie angiotensyny II, w poszczególnych etapach rozwoju miażdżycy. Ponadto omówiono sposób, w jaki angiotensyna II przyczynia się do nasilenia odpowiedzi zapalnej i destabilizacji blaszki miażdżycowej, co prowadzi do wystąpienia klinicznych powikłań miażdżycy.

słowa kluczowe: miażdżycy, nadciśnienie tętnicze, angiotensyna II, dysfunkcja komórek śródbłonna, gromadzenie jednojądrzastych leukocytów, zapalenie

Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 4, strony 279–291.

Piśmiennictwo

- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
- Zapolska-Downar D., Zapolski-Downar A. Miażdżycy jako przewlekła choroba zapalna. *Przegl. Lek.* 2002; 59: 147–152.
- Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
- Weiss D., Sorescu D., Taylor W.R. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 25C–32C.
- Chen Y., Dongsoo K., Toru A., Bradford C.B. Functional interplay between angiotensin II and nitric oxide. Cyclic GMP as a key mediator. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 26–36.
- Zapolska-Downar D. Dysfunkcja komórek śródbłonna jako jeden z czynników patogennych miażdżycy. Normalizujący wpływ niektórych leków. *Czynniki Ryzyka* 2000; 4: 5–15.
- Chłopicki S., Gryglewski R.P. Farmakologia śródbłonna. *Kardiol. Pol.* 2002; 57: IV5–IV15.
- Nachman R.L. Stratton Lecture. Thrombosis and atherogenesis: molecular connections. *Blood* 1992; 79: 1897–1906.
- Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D., Alexander R.W. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1994; 74: 1141–1148.
- Zhang H., Schmeisser A., Garlichs C.D. i wsp. Angiotensin II-induced superoxide anion generation in human vascular endothelial cells: role of membrane-bound NADH/NADPH-oxidases. *Cardiovasc. Res.* 1999; 44: 215–222.
- Laursen J.B., Rajagopalan S., Galis Z., Tarpey M., Freeman B.A., Harrison D.G. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997; 95: 588–593.
- Hayek T., Attias J., Coleman R. i wsp. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc. Res.* 1999; 44: 579–587.
- Selwyn A.P., Kinlay S., Libby P. i wsp. Atherogenic lipids, vascular dysfunction, and clinical signs of ischemic heart disease. *Circulation* 1997; 95: 5–7.
- Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T., Tarpey M., Freeman B.A., Griendling K.K. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1916–1923.
- Varin R., Mulder P., Tamion F. i wsp. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation* 2000; 102: 351–356.
- Greenberg S., Chernin G., Shapira I. i wsp. Captopril and L-arginine have a synergistic cardioprotective effect in ischemic-reperfusion injury in the isolated rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2000; 5: 281–290.
- O'Driscoll G., Green D., Rankin J., Stanton K., Taylor R. Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 678–684.
- Laufs U., Liao J.K. Isoprenoid metabolism and the pleiotropic effects of statins. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2003; 5: 372–378.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–2850.

20. Annex B.H., Denning S.M., Channon K.M. i wsp. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 619–622.
21. Ardissino D., Merlini P.A., Ariens R., Coppola R., Bramucci E., Mannucci P.M. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349: 769–771.
22. Hahn A.W., Jonas U., Buhler F.R., Resink T.J. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II. *FEBS Lett.* 1994; 347: 178–180.
23. Nishimura H., Tsuji H., Masuda H. i wsp. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue factor mRNA expression without changing that of tissue type plasminogen activator or tissue factor pathway inhibitor in cultured rat aortic endothelial cells. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 1189–1195.
24. Vaughan D.E., Lazos S.A., Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 995–1001.
25. Feener E.P., Northrup J.M., Aiello L.P., King G.L. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and-2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1353–1362.
26. Wiman B. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: its role in thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 71–76.
27. Chomiki N., Henry M., Alessi M.C., Anfosso F., Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1 expression in human liver and healthy or atherosclerotic vessel walls. *Thromb. Haemost.* 1994; 72: 44–53.
28. Brown N.J., Agirbasli M., Vaughan D.E. Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension* 1999; 34: 285–290.
29. Pentikäinen M.O., Öörni K., Ala-Korpiela M., Kovanen P.T. Modified LDL — trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J. Intern. Med.* 2000; 247: 359–370.
30. Faggiotto A., Paoletti R. Statins and blockers of renin-angiotensin system. Vascular protection beyond their primary mode action. *Hypertension* 1999; 34: 987–996.
31. Springer T.A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 301–314.
32. Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Acta Physiol. Scand.* 2001; 173: 35–43.
33. Davies M.J., Gordon J.L., Gearing A.J. i wsp. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J. Pathol.* 1993; 171: 223–229.
34. Poston R.N., Haskard D.O., Coucher J.R., Gall N.P., Johnson-Tidey R.R. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am. J. Pathol.* 1992; 140: 665–673.
35. Beekhuizen H., van Furth R. Monocyte adherence to human vascular endothelium. *J. Leukoc. Biol.* 1993; 54: 363–378.
36. Watanabe T., Jianglin F. Atherosclerosis and inflammation. Mononuclear cell recruitment and adhesion molecules with reference to the implication of ICAM-1/LFA-1 pathway in atherogenesis. *Int. J. Cardiol.* 1998; 66: S45–S52.
37. Kansas G.S. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996; 88: 3259–3279.
38. Jang Y., Lincoff A.M., Plow E.F., Topol E.J. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1591–1601.
39. Carlos T.M., Harlan J.M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068–2101.
40. Kuijpers T.W., Harlan J.M. Monocyte — endothelial interactions: insight and question. *J. Lab. Clin. Med.* 1993; 122: 641–651.
41. Offermann M.K., Medford R.M. Antioxidants and atherosclerosis: a molecular perspective. *Heart Dis. Stroke* 1994; 3: 52–57.
42. Collins T., Cybulsky M.I. NF- κ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 255–264.
43. Siednienko J., Gorczyca W.A. Regulacja aktywności NF- κ B. *Post. Hig. Med. Dosw.* 2003; 57: 19–32.
44. Wilson S.H., Best P.J., Edwards W.D. i wsp. Nuclear factor-kappa B immunoreactivity is present in human coronary plaque and enhanced in patients with unstable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2002; 160: 147–153.
45. Brand K., Eisele T., Kreusel U. i wsp. Dysregulation of monocyte nuclear factor-kappa B by oxidized low-density lipoprotein. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 1901–1909.
46. Pueyo M.E., Gonzalez W., Nicoletti A., Savoie F., Arnal J.F., Michel J.B. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 645–651.
47. Tummala P.E., Chen X.L., Sundell C.L. i wsp. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 1223–1229.
48. Pastore L., Tessitore A., Martinotti S. i wsp. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation* 1999; 100: 1646–1652.
49. Kapiotis S., Quehenberger P., Sengoelge G. i wsp. Modulation of pyrogen-induced upregulation of endothelial cell adhesion molecules (CAMs) by interleukin-4: transcriptional mechanisms and CAM-shedding. *Circ. Shock* 1994; 43: 18–25.
50. Navalkar S., Parthasarathy S., Santanam N., Khan B.V. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 440–444.
51. Fazio S., Linton M.F. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: mechanism of action and clinical efficacy. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2004; 6: 148–157.
52. Hernandez-Presa M., Bustos C., Ortego M. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532–1541.
53. Nelken N.A., Coughlin S.R., Gordon D. i wsp. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 1121–1127.
54. Yla-Herttuala S., Lipton B.A., Rosenfeld M.E. i wsp. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 5252–5256.
55. Gu L., Okada Y., Clinton S.K. i wsp. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol. Cell* 1998; 2: 275–281.

56. Chen H.J., Li D.Y., Saldeen T., Phillips M.I., Mehta J.L. Attenuation of tissue P-selectin and MCP-1 expression and intimal proliferation by AT(1) receptor blockade in hyperlipidemic rabbits. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 282: 474–479.
57. Dol F., Martin G., Staels B. i wsp. Angiotensin AT1 receptor antagonist irbesartan decreases lesion size, chemokine expression, and macrophage accumulation in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38: 395–405.
58. Kranzhofer R., Browatzki M., Schmidt J., Kubler W. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor-kappa B in human monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257: 826–828.
59. Clozel M., Kuhn H., Hefti F., Baumgartner H.R. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1991; 18: 132–141.
60. Johnson R.J., Alpers C.E., Yoshimura A. i wsp. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 464–474.
61. Haller H., Behrend M., Park J.K., Schaberg T., Luft F.C., Distler A. Monocyte infiltration and c-fms expression in hearts of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 25: 132–138.
62. Mervaala E.M., Muller D.N., Park J.K. i wsp. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 389–395.
63. Luft F.C., Mervaala E., Muller D.N. i wsp. Hypertension-induced end-organ damage: A new transgenic approach to an old problem. *Hypertension* 1999; 33 (1 Pt 2): 212–218.
64. Dorffle Y., Latsch Ch., Stuhlmuller B. i wsp. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 113–117.
65. Dorffle Y., Franz S., Prus A. i wsp. Preactivated monocytes from hypertensive patients as a factor for atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2001; 157: 151–160.
66. Mills P.J., Maisel A.S., Ziegler M.G. i wsp. Peripheral blood mononuclear cell-endothelial adhesion in human hypertension following exercise. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1801–1806.
67. Mills P.J., Farag N.H., Perez Ch., Dimsdale J.E. Peripheral blood mononuclear cell CD62L and CD11a expression and soluble interstitial cell adhesion molecule-1 levels following infused isoproterenol in hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 311–316.
68. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D., Gallimore J.R., Pepys M.B. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462–466.
69. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. i wsp. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839–844.
70. Chew D.P., Bhatt D.L., Robbins M.A. i wsp. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104: 992–997.
71. Rossi E., Biasucci L.M., Citterio F. i wsp. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 800–803.
72. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
73. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–369.
74. Li J.J., Fang C.H. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. *Med. Hypotheses* 2004; 62: 499–506.
75. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. i wsp. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
76. Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
77. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
78. Grundy S.M., Bazzarre T., Cleeman J. i wsp. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. *Circulation* 2000; 101: E3–E11.
79. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
80. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. i wsp. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 542–549.
81. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
82. Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327–334.
83. Ridker P.M., Rifai N., Lowenthal S.P. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191–1193.
84. Kinlay S., Timms T., Clark M. i wsp. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 1205–1207.
85. Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D. i wsp. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107: 1783–1790.
86. Verma S., Wang C.H., Li S.H. i wsp. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913–919.
87. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I., Shaul P., Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439–1441.
88. Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194–1197.
89. Volanakis J.E., Kaplan M.H. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. II. Consump-

tion of guinea pig complement by CRP complexes: requirement for human C1q. *J. Immunol.* 1974; 113: 9–17.

90. Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. i wsp. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2094–2099.

91. Cermak J., Key N.S., Bach R.R., Balla J., Jacob H.S., Verzellotti G.M. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513–520.

92. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168.

93. Pasceri V., Cheng J.S., Willerson J.T., Yeh E.T., Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531–2534.

94. Ishikawa T., Imamura T., Hatakeyama K. i wsp. Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to

increasing its own plasma levels across coronary circulation. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 611–614.

95. Mendall M.A., Patel P., Asante M. i wsp. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78: 273–277.

96. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. i wsp. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874–877.

97. Schieffer B., Schieffer E., Hilfiker-Kleiner D. i wsp. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101: 1372–1378.

98. Funck R.C., Wilke A., Rupp H., Brilla C.G. Regulation and role of myocardial collagen matrix remodeling in hypertensive heart disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997; 432: 35–44.

99. Mallat Z., Tedgui A. Apoptosis in the vasculature: mechanism and functional importance. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130: 947–962.

100. Lemay J., Hamet P., de Blois D. Losartan-induced apoptosis as a novel mechanism for the prevention of vascular lesion formation after injury. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000; 1: 46–50.

