

CIEVNY ENDOTEL AKO OPERÁTOR PRENOSU INFORMÁCIÍ MEDZI KARDIOVASKULÁRNÝM A IMUNITNÝM SYSTÉMOM

ŠTVRTINOVÁ, V.,¹ FERENČÍK, M.,² HULÍN, I.,³ JAHNOVÁ, E.

VASCULAR ENDOTHELIUM AS A CONNECTING OPERATOR IN THE INFORMATION TRANSFER BETWEEN THE CARDIOVASCULAR AND IMMUNE SYSTEMS

In health, the vascular endothelium forms a multifunctional interface between the circulating blood and various tissues and organs of the body. It constitutes a selectively permeable barrier for macromolecules, as well as a non-thrombogenic and nonadhesive container that actively maintains the fluidity of blood. It is a metabolically active endocrine organ, serving as the source of multiple factors and mediators that are critical for normal homeostasis. These include vasodilators (nitric oxide, prostacyclin, endothelium-derived hyperpolarizing factor), vasoconstrictors (endothelin-1, thromboxane A₂, prostaglandin H₂ and components of the renin angiotensin system), various pro- and antithrombotic factors (e.g. tissue factor, platelet activating factor — PAF, von Willebrand factor), fibrinolytic activators and inhibitors (e.g. tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1), potent arachidonate metabolites (prostanoids), leukocyte adhesion molecules (e.g. E-selectin, P-selectin, intercellular adhesion molecule-1 — ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 — VCAM-1), and multiple cytokines with activities of growth stimulators and inhibitors, transforming growth factors, proinflammatory and antiinflammatory mediators, tumor necrosis factors and chemotactic factors (chemokines).

Cievny endotel ako jedna vrstva buniek je mnohofunkčnou medzivrstvou medzi cirkulujúcou krvou, tkanivami a orgánmi. Predstavuje selektívne priepustnú prekážku pre makromolekuly a súčasne aj netrombogénny a neadhezívny povrch, ktorý aktívne udržuje tekutosť krvi. Ide o metabolicky aktívny endokrinný orgán, ktorý je zdrojom mnohých faktorov a mediátorov zásadným spôsobom regulujúcich udržiavanie normálnej homeostázy. Patria k nim vazodilatačné látky (oxid dusnatý, prostacyklín, hyperpolarizačný faktor pochádzajúci z endotelu), vazokonstrikčné látky (endotelín-1, tromboxán A₂, prostaglandín H₂ a niektoré zložky renínovo-angiotenzínového systému), rôzne protrombogénne a antitrombogénne faktory (napr. tkanivový faktor, faktor aktivujúci trombocyty — PAF, von Willebrandov faktor), fibrinolytické aktívatory a inhibítory (napr. tkanivový plazminogénový aktívator, inhibítory plazminogénového aktívatora-1), účinné metabolity kyseliny arachidónovej (prostanoidy), leukocytové adhezívne molekuly (napr. E-selektín, P-selektín, medzibunková adhezívna molekula-1 — ICAM-1, cievná bunková adhezívna molekula-1 — VCAM-1) a množstvo cytokínov s aktivitami rastových stimulátorov a inhibítorov, transformujúcich rastových faktorov, prozápalových a protizápalových mediátorov, faktorov nekrotizujúcich nádory a chemotaktických faktorov (chemokíny). Okrem základných aktivít uplatňujúcich sa pri regulácii kardiovaskulárneho systému sú endotelové bunky aj dôležitou súčasťou imunitného systému. Majú kľúčovú úlohu pri zahájení a vývine obranných, ako aj poškodzujúcich zápalových odpovedí. Preto endotel možno pokladať za ústredné prenosové zariadenie na obojstrannú výmenu informácií medzi kardiovaskulárnym a imunitným systémom. Poznanie týchto zákonitostí je mimoriadne významné pre pochopenie patogenézy mnohých chorôb. (Tab. 7, lit. 89.)

Kľúčové slová: oxid dusnatý, prostacyklín, endotelíny, tromboxán, cytokíny, ICAM, VCAM, zápal.

II. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, ¹Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Neuroimunologický ústav Slovenskej akadémie vied v Bratislave, ²Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a ³Ústav preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave

2nd Clinic of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, ¹Department of Immunology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava and Institute of Neuroimmunology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, ²Institute of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, and ³Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava

Address for correspondence: V. Štvrtinová, MD, PhD, II. interná klinika LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovakia.

Phone: +421.7.306 111, Fax: +421.7. 535 7578, Internet: ferencik@fmed.uniba.sk

Besides these essential activities controlling the cardiovascular system, the endothelial cells represent an important part of the immune system as well. They have a pivotal role in the initiation and development of defensive and damaging inflammatory responses. Therefore endothelium can be considered as being the central equipment for the mutual exchange of life important information between the cardiovascular and immune systems. This in turn is leading to rapid advances in understanding the pathogenesis of some of the most serious and most common diseases, including inflammation, atherosclerosis and hypertension. (Tab. 7, Ref. 89.)

Key words: nitric oxide, prostacyclin, endothelins, thromboxane, cytokines, ICAM, VCAM, inflammation.

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 5–19

Mnoho rokov sa predpokladalo, že endotelové bunky tvoria inertnú vrstvu, ktorá pokrýva vnútorný povrch ciev a utvára selektívne priepustnú fyzikálnu prekážku medzi krvou a cievnou stenou. Až v 70. rokoch Moncada a Vane (1979) dokázali, že endotelové bunky sú zdrojom prostacyklínu — látky s relaxačným účinkom na cievy a schopnosťou inhibovať agregáciu trombocytov. To bol prvý objektívny dôkaz, že endotelové bunky môžu mať dôležitú úlohu v regulácii krvnej cirkulácie. Dnes je k dispozícii množstvo experimentálnych údajov, ktoré dokazujú, že cievy endotel je rozsiahly a veľmi výkonný endokrinný orgán, ktorý sa zúčastňuje na regulácii mnohých vitálnych funkcií v organizme (Born a Schwartz, 1997). Endotelové bunky sú producentmi vazoaktívnych látok, viacerých cytokínov a neuropeptidov, voľných radikálov a lyzozómových proteáz, majú receptory pre cytokíny, leukoadhezívne molekuly, chemotaktické faktory, neurotransmitery a ďalšie mediátory. To im umožňuje aktívnu účasť pri regulácii cievného tonusu, a tým i prietoku krvi a krvného tlaku, pri regulácii priepustnosti cievej steny pre cirkulujúce molekuly a leukocyty, hemostázy a funkcie trombocytov, ale aj pri výmene informačných signálov s cirkulujúcimi krvnými elementmi, hormónmi, regulačnými a výkonnými molekulami imunitného systému. Prejavujú pritom typickú Janusovskú dvojitávnosť: na jednej strane je to udržiavanie fyziologických pomerov v krvnom riečisku a účasť pri obrannom zápale, na druhej strane sú to ich aktivity vedúce k ťažkým poškodeniam ciev (ateroskleróza, vaskulitída) alebo okolitého tkaniva pri poškodzujúcich zápalových odpovediach. V súčasnosti sa predpokladá, že abnormality v aktivitách endotelových buniek (**endotelová dysfunkcia**) sú súčasťou patogenézy takých chorobných stavov, ako je hypertenzia, ateroskleróza, diabetes mellitus, septický šok, syndróm dychovej tiesne dospelých, hypoxicko-reperfúzný syndróm, niektoré neurodegeneratívne a ďalšie choroby (Luscher a Noll, 1996; Cooke a Dzau, 1997).

Skoro všetky tkanivá závisia od dodávky krvi a tá zase závisí od endotelových buniek, ktoré vystielajú v jednej vrstve vnútro každej cievy. Majú pozdĺžny nepravidelný tvar (dĺžka 25–50 μm , šírka 10–15 μm , hrúbka 5 μm) a sú uložené tak, že dlhá os je väčšinou v smere krvného prúdu. Do lúmenu prominujú jadrá endotelových buniek. Povrch endotelu preto nie je ideálne hladký, čo podmieňuje rozdielne prúdenie krvi v jeho najtesnejšej blízkosti. Pod endotelovými bunkami je bazálna membrána, ktorá ich oddeľuje od ostatných vrstiev cievej steny, ktorých hlavnou sú-

časťou sú bunky hladkých svalov a spojivové tkanivo. Jej hrúbka je rôzna — podľa priemeru cievy a jej funkcie. Stenu najmenších ciev, kapilár a sinusoidov tvoria len endotelové bunky a bazálna membrána. Celkový povrch cievného endotelu v organizme dospelého človeka je 500–1000 m^2 . Táto obrovská plocha poskytuje ideálnu možnosť pre kontakt a výmenu informácií s cirkulujúcimi bunkami a molekulami, ako aj pre regulovaný prestup molekúl a leukocytov z cirkulácie do tkanív.

Endotel je v ontogenetickom vývine prvou súčasťou cirkulačného systému, z ktorého sa neskôr diferencujú artérie, arterioly, kapiláry, vény a lymfatické cievy. Artérie a vény sa vyvíjajú z malých ciev, čo umožňuje skutočnosť, že endotelové bunky si počas svojho života udržiavajú schopnosť rozmnožovania a pohybu. Sú schopné nahradiť poškodený endotel v cieve, ale aj vytvoriť nové krvné cievy procesom **angiogenézy**, ktorá sa uskutočňuje v embryových tkanivách (**vaskulogenéza**), aby mohol pokračovať ich rast; v normálnych tkanivách pri ich bežnej obnove, remodelovaní alebo rekonštrukcii; v poškodených tkanivách pri ich hojení, reparácii a pri raste nádorov (Štvrtinová a spol., 1995; Risau, 1997).

Pri angiogenéze odpovedajú endotelové bunky na signály prichádzajúce z tkaniva, ktoré vyžaduje dodávku krvi. Odpoveď endotelových buniek má štyri fázy: 1. Vopred musia rozrušiť bazálnu membránu ohraničujúcu endotel v rodičovskej cieve, zvyčajne venule. Na ten účel produkujú účinné proteolytické enzýmy. 2. Musia sa začať pohybovať smerom k aktivačnému signálu. 3. Musia zahájiť svoje rozmnožovanie formou vytvárania výhonkov (pseudopódií) v smere tvorby novej kapiláry. 4. Pri tejto tvorbe sa musia formovať do dutých rúrok. Všetky fázy prostredníctvom receptorov zabezpečujú rôzne rastové a regulačné faktory uvoľňované najmä z aktivovaných makrofágov, trombocytov a neutrofilov alebo nachádzajúce sa v extracelulárnom matrici (Maragoudakis, 1996; Bussolino a spol., 1997; Ferenčík a spol., 1997; Taichman a spol., 1997). Ich prehľad je v tabuľke 1.

Regulácia priepustnosti endotelu

Cievy endotel nie je homogénna monovrstva nemeniacich sa buniek. Sú medzi nimi spojenia (štrbiny), ktorých veľkosť a vlastnosti sa menia v závislosti od fyziologických, resp. patofyziologických podmienok. Dlhú sa predpokladalo, že za priepustnosť endotelu zodpovedajú výhradne tieto spojenia, ktoré sú schopné v priebehu niekoľkých minút reverzibilne meniť svoju architektúru, a tým i veľkosť medzibunkovej štrbiny, ktorou môžu prechádzať molekuly, tekutiny, prípadne bunky do mimocievneho priestoru. Na základe morfologickej a funkčnej charakteristiky dajú sa spojenia medzi endotelovými bunkami rozdeliť na *komunikujúce* (s medzerou), *uzavreté* (tesné, zapečatené) a *adherenčné* (Simionescu, 1991). Komunikujúce spojenia sprostredkujú prenos chemických alebo elektrických signálov z jednej endotelovej bunky na druhú. Tesné alebo zapečatené spojenia nedovoľujú cez endotelovú monovrstvu prechádzať ani nízkomolekulovým látkam. Adherenčné spojenia majú medzi membránami dvoch susedných endotelových buniek medzeru širokú asi 20 nm. Tieto spojenia realizujú rôzne typy molekúl. Komunikujúce spojenia tvoria zhluk transmembránových proteínov označovaných ako **konexíny**, kým na tvorbe adherenčných spojení sa zúčastňujú transmembránové adhezívne molekuly závislé od Ca^{2+} , ako sú **kadheríny** alebo **integríny** a **PECAM** (platelet-endothelial cell-adhesion molecule,

Tab. 1. Prehľad endogénnych modulátorov angiogenézy (upravené podľa Maragoudakisa, 1996 a Bussolina a spol., 1997).

Aktivátory	Inhibítory
Zásaditý fibroblastový rastový faktor (bFGF)	Transformujúci rastový faktor- β (TGF- β)
Rastový faktor cievného endotelu alebo cievný permeabilitný faktor (VEGF/VPF)	Interferóny (IFN- α , IFN- γ)
Faktor nekrotizujúci nádory – TNF- α	Inhibičný faktor endotelových buniek pochádzajúci z monocytov (MECIF)
Rastový faktor pochádzajúci z trombocytov (PDGF)	Inhibítor endotelových buniek pochádzajúci z makrofágov (MD-ECI)
Transformujúci rastový faktor TGF- α	Trombocytový faktor 4
Faktor aktivujúci trombocyty (PAF)	Trombospondín
Interleukíny IL-8, IL-6	Angiostatín
Faktory stimulujúce kolónie – GM-CSF, M-CSF	Endostatín
Rozpuštný E-selektín	Aminokoncový fragment prolaktínu
Leukotriény LTC ₄ , LTD ₄	2-metoxyestradiol
Prostaglandíny PGE ₁ , PGE ₂	Heparín + hydrokortizón
Angiotropín, angiogenín	Retinoidy
Adenozín, histamín	Inhibítory proteínkinázy C (PKC)
Kyselina mliečna, gangliozidy, trombín, plazminogénový aktivátor, substancia P, fragmenty kyseliny hyalurónovej, laminínové peptidy	Oxid dusnatý (NO)
	Gény suprimujúce nádory

Angiostatín a endostatín sú fragmenty plazminogénu.

Tab. 1. Endogenous modulators of angiogenesis (arranged according to Maragoudakis, 1996 and Bussolino et al., 1997).

Promoters	Inhibitors
bFGF (basic fibroblast growth factor)	TGF- β (transforming growth factor- β)
VEGF/VPF (vascular endothelial growth factor / vascular permeability factor)	IFN- α , IFN- γ (interferons)
TNF- α (tumour necrosis factor)	MECIF (monocyte-derived endothelial cell inhibitory factor)
PDGF (platelet-derived growth factor)	MD-ECI (macrophage-derived endothelial cell inhibitor)
TGF- α (transforming growth factor)	Platelet factor 4
PAF (platelet activating factor)	Thrombospondin
IL-8, IL-6 (interleukins)	Angiostatin
GM-CSF, M-CSF (colony stimulating factors)	Endostatin
Soluble E-selectin	Amino-terminal fragment of prolactin
LTC ₄ , LTD ₄ (leukotrienes)	Heparin + Hydrocortisone
PGE ₁ , PGE ₂ (prostaglandins)	Retinoids
Angiotropin, Angiogenin	PKC inhibitors
Adenosine, Histamine	Nitric Oxide (NO)
Lactic acid, Gangliosides	2-Methoxyestradiol
Thrombin	
Plasminogen activator	Tumour suppressor genes
Substance P	
Hyaluronan fragments	
Laminin peptides	

Angiostatin and endostatin are fragments of plasminogen.

CD31), ako aj cytoplazmové proteíny (*kateníny*, *vinkulín*, *aktín*), prostredníctvom ktorých sa transmembránové adhezívne molekuly zakotvujú do aktínových mikrofilamentov cytoskeletu.

Počet a typ medziendotelových spojení pozdĺž cievného riečiska sa mení v závislosti od funkčných vlastností endotelu. Látky, ktoré zvyšujú cievnú priepustnosť, a zápalové cytokíny poškodzujú organizáciu medziendotelových spojení, čo vedie k ich otvoreniu, úniku plazmy a jej zložiek, alebo iba k úniku vody s následnou zmenou tlakového ekvilibria a vývinu edému.

Nedávno sa charakterizovali dve ďalšie cesty, ktorými sa môže uskutočňovať transport cez cievný endotel. Je to **transcytóza** prostredníctvom vezikúl označovaných ako *kaveoly* (*caveolae*), alebo prostredníctvom *transendotelových kanálov* vznikajúcich fúziou dvoch alebo viacerých kaveolov, ktorými sa prenášajú molekuly a zdá sa, že aj bunky, z krvi priamo cez cytoplazmu endotelových buniek (Schnitzer, 1997). Kaveoly majú jemný elektrónovo denzný plášť, ktorý je odlišný od typických oplášťovaných jamiek (Anderson, 1997).

Regulácia cievného tonusu

Endotel sa nachádza v strategickej anatomickej lokalite medzi cirkulujúcou krvou a hladkou svalovinou ciev, a preto má všetky možnosti na miestne ovplyvňovanie kardiovaskulárnej funkcie. Za fyziologických podmienok majú endotelové bunky viaceré metabolické a sekrečné mechanizmy, ktorými môžu regulovať cievný tonus, prietok krvi a krvný tlak. Podľa aktuálnych potrieb môžu sekretovať rôzne relaxačné (dilatačné) a konstričné faktory, ktorými parakrinne ovplyvňujú hladké svaly ciev, ktoré potom bezprostredne regulujú ich tonus. Výsledkom je vazodilatacia alebo vazokonstrikcia a pri niektorých orgánoch zmena ich funkcie. V srdci sa produkovaním endotelu ovplyvňuje kontraktálny proces myokardu. Sekrécia týchto faktorov sa uskutočňuje po aktivácii endotelových buniek neurotransmitermi, hormónmi, cytokínmi a prostanoïdmi pochádzajúcimi z trombocytov a leukocytov, produktmi vznikajúcimi pri aktivácii hemokoagulačného, komplementového a kinínového systému alebo pochádzajúcimi z invadujúcich baktérií. Prehľad základných vazodilatačných a vazokonstričných faktorov produkovaných endotelovými bunkami je v tabuľke 2.

Vazodilatačné faktory

Základný vazodilatačný faktor endotelových buniek je oxid dusnatý (NO), ktorý pôsobí na bunky hladkých svalov aktiváciou guanylátacyklázy a zvýšením intracelulárnej hladiny cyklického GMP, čo spúšťa kaskádu reakcií vedúcich k defosforylácii ľahkých reťazcov myozínu s následnou relaxáciou bunky. Ďalší vazodilátátor prostacyklín (PGI₂) pôsobí prostredníctvom cyklického AMP ako sekundárneho posla (Lüscher a Noll, 1995, 1996; Collins, 1996).

Oxid dusnatý (NO) vzniká z esenciálnej aminokyseliny L-arginínu pôsobením enzýmu NO syntázy a zodpovedá za neustále udržiavanie základnej dilatácie ciev osobitne v arteriíovom riečisku. *NO syntáza (NOS)* katalyzuje pätelektrónovú oxidáciu L-arginínu na NO a L-citrulín a v bunkách človeka sa nachádza v štyroch izoformách, ktoré sú produktmi rôznych štruktúrnych génov (tab. 3). Dve z nich sa tvoria konštitutívnym spôsobom, dve indukčným spôsobom. Endotelové bunky obsahujú dva typy kon-

Tab. 2. Základné vazodilatačné a vazokonstričné faktory produkované endotelovými bunkami.**Tab. 2. The basic endothelium-derived vasodilation and vasoconstriction factors.**

Vazodilatátory Vasodilators	Vazokonstriktory Vasoconstrictors
Oxid dusnatý (NO) Nitric Oxide (NO)	Endotelíny ET-1, ET-2, ET-3 Endothelins ET-1, ET-2, ET-3
Prostacyklín (PGI ₂) Prostacyclin (PGI ₂)	Tromboxán A ₂ (TXA ₂) Thromboxane A ₂ (TXA ₂)
Prostaglandíny PGE ₂ , PGD ₂ Prostaglandins PGE ₂ , PGD ₂	Nestabilné endoperoxidy PGG ₂ , PGH ₂ Unstable endoperoxides PGG ₂ , PGH ₂
Hyperpolarizačný faktor pochádzajúci z endotelu Endothelium-derived hyperpolarizing factor	Zložky renínovo-angiotenzínového systému Components of the renin angiotensin system

štitatívnej NOS (eNOS, typ Ib — v cytosóle a eNOS, typ III — v membráne) a jeden typ indukovateľnej NOS (iNOS, typ II), ktorý sa nachádza aj v bunkách hladkých svalov ciev (Palmer a spol., 1988; Fostermann a spol., 1991; Day a spol., 1996; Ferencík a spol., 1997). Pôvodne sa predpokladalo, že endotelová NO syntáza (typ III) sa nachádza len v endotelových bunkách. V súčasnosti je však známa jej prítomnosť aj v iných tkanivách a bunkách, vrátane trombocytov, srdcových myocytov a mozgového hipokampu (Sase a Michel, 1997). Konštitatívne NO syntázy tvoria oxid dusnatý neustále v malých (pikomólových) koncentráciách, kým indukovateľné NOS môžu produkovať až tisícnásobne vyššie

(nanomólové) koncentrácie NO, ktoré namiesto regulačného účinku už zvyčajne pôsobia cytotoxicky. NO po svojej syntéze v endotelových bunkách difunduje do hladkej svaloviny pod endotelom, kde vyvoláva relaxáciu a inhibíciu proliferácie buniek hladkých svalov, ale súčasne aj na povrch endotelu, kde inhibuje adhéziu a agregáciu trombocytov a neutrofilov. Tento mechanizmus sa môže všeobecne uplatňovať ako ochrana proti intravaskulárnej agregácii trombocytov. Treba však pripomenúť, že trombocyty obsahujú vlastnú NOS, prostredníctvom ktorej môžu tiež regulovať svoju agregovateľnosť (Radomski a spol., 1990).

Aplikácia inhibítorov NOS (najmä rôzne deriváty L-arginínu) experimentálnym zvieratám vyvolá výraznú hypertenziu (Rees a spol., 1989) alebo kontrakcie izolovaných artérií (Yang a spol., 1991). „Knock-outované“ myši, ktorým chýba gén pre eNOS (typ III), majú výrazne zvýšený krvný tlak a zníženú frekvenciu akcie srdca (Huang a spol., 1995; Shesely a spol., 1996). Skutočnosť, že experimentálne zvieratá deficientné na eNOS majú skrátenú dobu života najmä následkom poškodenia funkcií CNS, srdca a obličiek (Lüscher a Noll, 1995), naznačuje, že oxid dusnatý má v krvnej cirkulácii dôležitú protektívnu úlohu. Treba však zdôrazniť, že túto úlohu plní najmä NO produkovaný konštitutívnymi NO syntázami. Expresia indukčívnej NOS navodená prozápalovými cytokínmi, endotoxínom, prípadne inými induktormi sa pozoruje zvyčajne pri patologických stavoch, ako je napríklad infarkt myokardu (Bing a Suzuki, 1996).

Konštitatívne NOS nevyžadujú na svoju expresiu žiadne induktory, ale na druhej strane ich aktivitu môžu stimulovať rôzne faktory, ako je odtrhovací (*shear*) stres, hypoxia, niektoré neurotransmitery (acetylcholin), substancia P, mediátory uvoľňované z trombocytov (ADP, ATP, sérotonín), vznikajúce pri aktivácii hemokoagulačnej kaskády (trombín) alebo kinínového systému (bradykinín). NO uvoľnený do cievného lúmenu môže reagovať s cir-

Tab. 3. Izoformy ľudskej NO syntázy a ich základné charakteristiky (upravené podľa Day a spol., 1996 a Ferencík a spol., 1997).

Charakteristika	T y p					
	Ia	Ib	Ic	II	III	IV
Expresia	konš. cNOS	konš. cNOS	konš. cNOS	ind. iNOS	konš. cNOS	ind. iNOS
Závislosť od kalmódulínu a Ca ²⁺	+	+	+	–	+	–
Subcelulárna lokalizácia	cytosol	cytosol	cytosol	cytosol	membrána	membrána
Produkčné bunky	neuróny	end.b.	neutr.	makrofágy BHSC end.b. hepatocyty fibroblasty	end.b. tromb.	makrofágy
Induktory	nNOS žiadne	eNOS* žiadne	žiadne	iNOS LPS hypoxia TNF-α, IL-1 IFN-γ GM-CSF, PAF	eNOS žiadne	iNOS LPS hypoxia TNF-α, IL-1 IFN-γ GM-CSF, PAF

* Rozpustná forma typu III.

konš. – konštitutívna, ind. – indukčívna, end.b. – endotelové bunky, neutr. – neutrofil, BHSC – bunky hladkých svalov ciev

kulujúcimi bunkami a proteínmi. Niektoré plazmové proteíny, ako albumín, sa takto nitrozylujú, čím sa stávajú cirkulujúcimi rezervoármi pre NO (Stamler a spol., 1992). To je dôležitá skutočnosť, lebo voľnoradikálová forma NO má počas existencie len niekoľko sekúnd, kým jeho nitrozylovaný derivát, z ktorého sa môže v prípade potreby uvoľniť, má počas niekoľko hodín.

Venózný systém sa od artériového systému odlišuje štruktúrne aj funkčne. Žily nie sú neustále dilatované účinkom NO, ale v prípade potreby odpovedajú na podstatne nižšie koncentrácie NO ako tepny. Na tomto princípe sa zakladá účinok nitrovazodilatačných látok. Preto sa nitropreparátmi, z ktorých sa uvoľňuje NO, dosiahne venodilatácia, pokles venózneho tlaku, a tým optimalizácia prietoku krvi.

Endotelové bunky v koronárnych cievach regulujú cievny tonus prostredníctvom modulácie lokálnych koncentrácií cirkulujúcich vazoaktívnych látok (adenínové nukleotidy, biogénne amíny, brydykinín) a syntézou NO a PGI₂. Pre neustálu produkciu NO najdôležitejším stimulom je odtrhovací stres uskutočňovaný počas krvného toku (Fleming a spol., 1996; Davies a spol., 1997). Zníženie produkcie NO v koronárnych artériách predisponuje k vazospazmom a môže prispievať k vzniku symptómov angina pectoris. Nepoškodené koronárne artérie sa účinkom sérotonínu uvoľneného z trombocytov dilatujú, kým artérie postihnuté aterosklerózou sa naopak kontrahujú. Chýba im aj základná dilatácia závislá od prietoku krvi. Existuje vzťah medzi rizikovými faktormi ischemickej choroby srdca a porušením prirodzenej odpovede koronárnych artérií na endotelové vazodilatátory (Hulín a spol., 1998).

Pre vznik kardiovaskulárnych chorôb je nežiaducim javom aj nadprodukcia NO. Zodpovedá za ňu najmä aktivácia indukovateľnej NO syntázy. Pri ischemii sa v srdcovom svale stimuluje len expresia cytosólovej iNOS (typ II), ale nie aj membránovej iNOS (typ IV). Táto stimulácia pretrváva počas celej ischemickej epizódy

(Depre a spol., 1997). Endotelom produkovaný NO pôsobí v kardiovaskulárnom systéme najmä v stene ciev, resp. v okolitých tkanivách. Táto produkcia má väčší význam ako produkcia NO do lúmenu ciev, do krvného prúdu. Expresiu indukovateľnej NO syntázy v poškodenom endotele spúšťajú aj niektoré bakteriálne toxíny (LPS) alebo prozápalové cytokíny (TNF- α , IL-1, IFN-gama, GM-CSF, PAF), kým protizápalové cytokíny (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) majú na expresiu iNOS, podobne ako glukokortikoidy, naopak inhibičný účinok (Ferenčík a Štvrtinová, 1996; Ferenčík a spol., 1997).

Okrem NO endotelové bunky tvoria aj ďalšie vazodilatačné látky, ako je prostacyklín (PGI₂), endotelový hyperpolarizačný faktor a prostaglandíny (PGE₂, PGD₂). **Prostacyklín** sa uvoľňuje v kaskáde kyseliny arachidónovej po aktivácii jej cyklooxygenázovej cesty ako odpoveď na odtrhovací stres, hypoxiu a viaceré mediátory, ktoré stimulujú aj uvoľňovanie NO. PGI₂ spolu s NO synergicky inhibuje adhéziu a agregáciu trombocytov. Pre úplnú antitrombocytovú aktivitu je pravdepodobne potrebné pôsobenie oboch mediátorov (Radomski a spol., 1987). Na rozdiel od inhibitorov NO syntázy, ktoré vyvolávajú vazokonstrikciu, inhibícia produkcie prostanooidov kyselinou acetylosalicylovou alebo nesteroidnými antiflogistikami sa zvyčajne neprejaví významnejšou zmenou cievneho tonusu. Výnimočné postavenie má však cievne riečišisko obličiek, na ktorého regulácii sa intenzívnejšie zúčastňujú prostanooidy, a preto ich inhibícia nesteroidnými protizápalovými látkami má tiež za následok vazokonstrikciu (Hulín a spol., 1998).

V koronárnej cirkulácii sa inhibítori NO syntázy nezabránia celej relaxácii závislej od endotelu. Aj za týchto podmienok bunky hladkých svalov ciev zostávajú hyperpolarizované. Zapričínuje to **endotelový hyperpolarizačný faktor** — **EDHF** (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*) zatiaľ nie s presne známou chemickou štruktúrou. Predpokladá sa, že ho tvoria epoxyeikosatrie-

Tab. 3. Isoforms of human NO synthase and they basic characteristics (arranged according to Day et al., 1996 and Ferenčík et al., 1997).

Characteristics	Classification types					
	Ia	Ib	Ic	II	III	IV
Expression	cons. cNOS	cons. cNOS	cons. cNOS	ind. iNOS	cons. cNOS	ind. iNOS
Dependence to calmodulin and Ca ²⁺	+	+	+	-	+	-
Subcellular localization	cytosolic	cytosolic	cytosolic	cytosolic	membrane	membrane
Production cells	neurons	ECs	PMN	macrophages ECs, VSMC hepatocytes fibroblasts	ECs, PL	macrophages
Inductors	nNOS none	eNOS* none	none	iNOS LPS hypoxia TNF- α , IL-1, IFN- γ GM-CSF, PAF	eNOS none	iNOS LPS hypoxia TNF- α , IL-1 IFN- γ GM-CSF, PAF

* Soluble form of type III.

cons. – constitutive, ind. – inducible, ECs – endothelial cells, VSMC – vascular smooth muscle cells, PMN – neutrophils, PL – platelets.

nové kyseliny a endokanabinoidy, ktoré sú derivátmi alebo metabolitmi kyseliny arachidónovej (Mombouli a Vanhoutte, 1997). Uplatňuje sa ako vazodilatačný mediátor najmä v období vývinu organizmu.

Vazokonstričné faktory

Ich hlavnými reprezentantmi sú endotelíny, tromboxán A_2 (TXA_2), nestabilné prostaglandínové endoperoxidy (PGG_2 , PGH_2) a zložky renínovo-angiotenzínového systému.

Endotelíny tvoria skupinu osobitne účinných vazokonstričných látok peptidovej povahy. Doteraz sa izolovali tri: endotelín-1 (ET-1), ET-2 a ET-3. Ich molekuly tvoria peptid obsahujúci 21 aminokyselinových jednotiek, vrátane dvoch vnútroretazcových disulfidových väzieb (Yanagisawa a spol., 1988; Yanagisawa a Masaki, 1989). ET-1 sa tvorí takmer výlučne v cievnom endoteli človeka a ostatných cicavcov, a to v podstatne vyšších koncentráciách ako ET-2 a ET-3. Ľudský ET-1 sa syntetizuje formou väčšieho prekurzora („veľký ET-1“), ktorý obsahuje 38 aminokyselinových jednotiek a musí sa proteolyticky štiepiť enzýmom konvertujúcim ET-1 (*ECE – ET-1 converting enzyme*), ktorý je potrebný pre jeho úplnú cievnu aktivitu. Tvorbu a uvoľňovanie ET-1 stimuluje trombín, niektoré cytokíny (TGF- β , IL-1), adrenalín, angiotenzín II, arginínový vazopresín, vápnikové ionofory a forbolové estery. Okrem toho hypoxia, osobitne vysokohorská, vyvoláva zvýšenie plazmovej hladiny ET-1 so súčasným zvýšením systolického pľúcneho tlaku (Goerre a spol., 1995).

Endotelíny pôsobia prostredníctvom dvoch typov receptorov — ET_A a ET_B (Arai a spol., 1990; Webb, 1991; Douglas a spol., 1994). Sú to receptory spriahnuté s proteínmi G a viazané na fosfolipázu C a proteínkinázu C. Ako intracelulárne signály využívajú inozitoltrifosfát (IP₃) a diacylglycerol (DAG), čím vyvolávajú fosforiláciu myozínu a kontrakciu buniek hladkých svalov. Receptory ET_A sa nachádzajú na povrchu buniek hladkých svalov ciev a majú vysokú afinitu prakticky len pre ET-1. Receptory ET_B majú dva podtypy: ET_{B1} sú na povrchu endotelových buniek a po väzbe ET-3 alebo ET-1 prenášajú signál na stimuláciu produkcie NO. ET_{B2} sú na povrchu buniek hladkých svalov ciev. Účasť receptorov ET_B na vazokonstrikcii je variabilná a závisí od typu cievy a jej anatomickej lokality.

Endotelín-1 v nízkych koncentráciách vyvoláva vazodilataciu, vo vyšších koncentráciách trvalú vazokonstrikciu, ktorá môže v koronárnom riečisku spôsobiť zníženie prietoku s fatálnou ischémiou myokardu (Kiowski a spol., 1991). Všeobecne sa konštatuje, že vény sú na ET-1 viac citlivé ako artérie.

Väzba endotelínu na špecifické receptory okrem vazokonstrikcie vyvoláva aj proliferáciu buniek hladkých svalov ciev a endotelových buniek, čím sa aktivuje angiogenéza a remodelovanie ciev. Prostredníctvom receptorov ET_{B1} endotelín-1 zapája tvorbu NO a PGI_2 , ktoré potom mechanizmom spätnej väzby znížia uvoľňovanie ET-1 a jeho vazokonstričný účinok na hladké svaly.

Zvýšená produkcia ET-1 sa zistila pri mnohých chorobách, ktoré sú spojené s vazokonstrikciou, u pacientov s infarktomyokardu, pri hypertenzii, diabete a pri obličkovom zlyhaní (Sütsch a spol., 1997). Lokálne zvýšenie ET-1 vo venóznej krvi sa zisťuje u pacientov s Raynovou chorobou a v sinus venosus u pacientov so spazmom koronárnych artérií. Ak sa pri experimentálnej hypertenzii podajú antagonisty ET-1 alebo receptory ET_A , dosiahne sa vazodilatacia a hypotenzný účinok. Veľmi vysoká produkcia

ET-1 sa zistila pri sekundárnej hypertenzii, ktorá vzniká pri malígnom hemangioendotelióme. V tomto prípade však ide o proliferáciu atypických endotelových buniek a výška krvného tlaku koreluje s hladinou ET-1. Keď sa tumor odstráni, hladina ET-1 poklesne (Hulín a spol., 1998).

Okrem vplyvu na kardiovaskulárny systém ET-1 modulačne ovplyvňuje aj niektoré endokrinné funkcie, mení napr. sekréciu hypofýzových hormónov (luteinizačný hormón, prolaktín, rastový hormón), ako aj funkciu gonád a placenty (Douglas a spol., 1994).

Osobitne vo vénach, ale aj v cerebrálnej a očnej cirkulácii agonisty, ako kyselina arachidónová, acetylcholin, histamín a sérotonín, môžu vyvolať kontrakcie závislé od endotelu, ktoré sprostredkujú TXA_2 a endoperoxidy PGG_2 a PGH_2 . Tieto **vazokonstričné prostanoidy** pôsobia prostredníctvom tromboxánových receptorov na bunkách hladkých svalov ciev a trombocytov, a tak môžu eliminovať účinky NO a prostacyklínu na tieto bunky. Okrem toho na cyklooxygenázovej ceste metabolizmu kyseliny arachidónovej, ktorá sa pritom aktivuje, vzniká superoxidový anión, ktorý môže priamo vyvolať vazokonstrikciu alebo pôsobiť nepriamo tak, že inaktivuje NO tvorbou vazoneaktívnych, ale vysoko cytotoxických peroxydusitanov. Nadprodukcia vazokonstričných prostanoïdov sa pravdepodobne uplatňuje pri hypertenzii a diabete mellitus (Lüscher a Noll, 1995).

Endotel sa významne zúčastňuje na regulácii aktivity **renínovo-angiotenzínového systému** tým, že na svojom povrchu má enzým konvertujúci angiotenzín — ACE (*angiotensin converting enzyme*), ktorý premieňa neaktívny angiotenzín I na vazokonstričný angiotenzín II. ACE je totožný s kinázou II, ktorá proteolyticky degraduje bradykinín. Vaskulárny endotel v pľúcach má veľkú plochu a vysoký obsah ACE, preto sa predpokladá, že je hlavným regulátorom angiotenzínu II, ale aj bradykinínu v plazme v celom organizme. Angiotenzín II prostredníctvom špecifických receptorov na endotelových bunkách môže tieto aktivovať na produkciu endotelínu-1. To znamená, že ACE sa priamo zúčastňuje na tvorbe účinných vazokonstriktorov, ako je angiotenzín II a endotelín-1, ale súčasne inaktivuje bradykinín, ktorý má vazodilatačné účinky.

Endotelové bunky majú v celej cirkulácii schopnosť syntetizovať renín, ktorý premieňa angiotenzinogén na angiotenzín I (Kifor a Dzau, 1987). Z toho vyplýva, že sa môže kedykoľvek uplatniť lokálny renínovo-angiotenzínový systém (RAAS) v stene ciev. Systémovo zvýšená aktivita renínovo-angiotenzínového systému je pri kardiovaskulárnych chorobách, vrátane hypertenzie a zlyhania srdca. Pri liečbe ACE-inhibítormi sa ovplyvňujú najmä úlohy RAAS.

Účasť endotelu na regulácii funkcie trombocytov a hemostázy

Už tradične za hlavnú úlohu trombocytov sa považuje ich účasť na udržiavaní hemostázy, t.j. integrity (celistvosti) cievnej steny. Okrem hemostázy sa však trombocyty zúčastňujú aj na modulácii zápalových odpovedí, na regenerácii tkaniva a môžu mať aj priamy cytotoxický účinok.

Kľúčovým mechanizmom udržiavajúcim hemostázu je hemokoagulácia a agregácia trombocytov. Sú to v podstate dva spriahnuté deje, lebo aktivácia jedného vyvolá aj aktiváciu druhého. Agregáciu trombocytov primárne iniciuje:

a) expozícia subendotelovej mimobunkovej hmoty (najmä kolagénu) po poškodení cievného endotelu,

b) trombín z hemokoagulačnej kaskády a

c) tromboxán TXA_2 a ADP (adenozindifosfát) uvoľnený z agregujúcich trombocytov.

To znamená, že nepoškodený endotel vnútri cievy má antikoagulačné a antiagregačné vlastnosti, aj keď sa v ňom môžu syntetizovať antitrombogénne, ako aj trombogénne faktory (Sigal a Ron, 1994; Jaffe, 1995). Prevalu však majú antitrombogénne faktory, ktoré bránia trombocytom adherovať na povrch nepoškodených endotelových buniek. Túto funkciu plní najmä oxid dusnatý, prostacyklín a adenosínové nukleotidy. Okrem toho endotelové bunky sú schopné vychytať a inaktivovať histamín, noradrenalin a sérotonín, ktoré môžu aktivovať trombocyty (Shepro a Dunham, 1986).

Prostacyklín synergicky s NO inhibuje zmenu tvaru trombocytov, ich sekréciu, agregáciu, väzbu faktora VIII — von Willebrandovho faktora a fibrinogénu na špecifické receptory na ich povrchu, a tým vývoj ich prokoagulačnej aktivity. **Von Willebrandov faktor** sa nachádza v mnohých fyziologických kompartmentoch vrátane endotelových buniek a trombocytov. Plní funkciu primárneho faktora sprostredkujúceho adhéziu trombocytov na extracelulárny matrix (Ewenstein, 1997). Jeho syntézu v endotelových bunkách stimuluje odtrhovací stres, mechanické poškodenie, ionizujúce žiarenie, aktivovaný komplement, estradiol, glukóza a fibrín. Inhibičný účinok má dexametazón a α -tokoferol.

Tioly a molekuly so sulfhydrylovými skupinami reagujú s NO, pričom vzniká nitrózocysteín, nitrózoglutatión, nitrózoalbumín alebo iné nitrózové zlúčeniny. Tieto látky zosilňujú antiagregačné pôsobenie NO. Interakcia NO a tkanivového plazminového aktivátora (tPA) vedie k tvorbe nitrózo-tPA, ktorý má fibrinolytické, antitrombocytové a vazodilatačné vlastnosti (Hulín a spol., 1998). NO môže takto reagovať aj s hemoglobínom za vzniku S-nitrózo-hemoglobínu. To znamená, že hemoglobín môže na jednej strane limitovať sféru pôsobnosti NO ako jeho vychytávač („scavenger“), ale na druhej strane existencia S-nitrózo-hemoglobínu poskytuje úplne iný pohľad na jeho možnú účasť nielen pri transporte kyslíka, ale aj pri regulácii krvného tlaku prostredníctvom prenosu aktivít spojených s NO (Jia a spol., 1996).

Endotelové bunky syntetizujú **kyselinu 13-hydroxyoktadeka-diénu (13-HODE)**, ktorá je tiež účinným inhibítorom adhézie a agregácie trombocytov, ako aj produkcie TXA_2 , ktorý je nielen vazokonstriktorom, ale aj agregáčnym faktorom trombocytov. Okrem toho 13-HODE je induktorom syntézy PGI_2 . 13-HODE sa nachádza v neaktivovaných endotelových bunkách, kým aktivované bunky ju strácajú (Jaffe, 1995).

Aj agregujúce trombocyty uvoľňujú do svojho okolia účinnú agregáčnú látku — **adenozindifosfát (ADP)** spolu s adenosíntrifosfátom (ATP), ktorý je však inhibítorom agregácie indukovanej ADP. Endotelové bunky majú ektoenzýmy, ktoré tieto dva nukleotidy metabolizujú na adenosínmonofosfát (AMP) a adenosín. **Adenosín** je silným inhibítorom funkčných aktivít trombocytov. Okrem toho endotelové bunky môžu premeniť exogénny adenosín na ATP. Konverzia ATP na adenosín však nie je jednoduchá, lebo 5'-nukleotidáza, kľúčový enzým katalyzujúci defosforyláciu AMP, čiže jeho premenu na adenosín, je inhibovaná ADP (Marcus a spol., 1991; Babál a Pecháňová, 1992).

Vlastnosti endotelových buniek, podobne ako vlastnosti leukocytov alebo trombocytov sa menia po aktivácii, ktorá je výsled-

kom ich poškodenia alebo pôsobenia zápalových mediátorov, ako sú niektoré cytokíny (IL-1, TNF- α , IL-6), fragmenty aktivovaného komplementu (C5a), chemotaktické faktory, reaktívne intermediáty kyslíka alebo produkty mikroorganizmov (LPS). Aktivované endotelové bunky môžu syntetizovať a sekretovať proagregačné a proadhezívne mediátory. Takými sú najmä von Willebrandov faktor (vWF) a faktor aktivujúci trombocyty — PAF (*platelet activating factor*). Zvyšuje sa pri tom aj expresia leukoadhezívnych molekúl na povrchu aktivovaných endotelových buniek.

Faktor aktivujúci trombocyty (PAF) je účinným aktivátorom nielen trombocytov, ale aj neutrofilov a monocytov. Tvori ho zmes niekoľkých druhov molekúl, ktoré vznikajú z membránových fosfolipidov pôsobením fosfolipázy A_2 a ďalších enzýmov. Okrem aktivačných účinkov na uvedené typy buniek PAF zvyšuje cievnú priepustnosť, vyvoláva vazokonstrikciu, bronchokonstrikciu a hypotenziu. Okrem endotelových buniek produkujú ho aj mnohé iné bunky, ako neutrofil, eozinofil, bazofil, žirné bunky, monocyty a trombocyty. Jeho tvorbu v endotelových bunkách stimuluje trombín, vazopresín, angiotenzín II, IL-1, TNF- α , leukotriény LTC_4 a LTD_4 , histamín, bradykinín, peroxid vodíka a ATP. Produkciu PAF inhibuje prostacyklín (Bussolino a spol., 1988).

Endotelové bunky syntetizujú a uvoľňujú aj **tromboxán A_2 (TXA_2)**, aj keď v menších množstvách ako PGI_2 . TXA_2 pôsobí ako vazokonstriktor a agregáčny faktor trombocytov. Jeho syntézu stimuluje trombín, ATP, ADP, LDL, LTB_4 (Weigel a spol., 1991).

Cievný endotel a jeho produkty môžu zasahovať aj do procesu **zrážania krvi**. Na jeho povrchu je heparansulfát, glykozamínglykán, ktorý má podobné vlastnosti ako heparín, ale je menej účinný. Je tu aj antitrombín III, ktorý spolu s heparansulfátom inaktivuje trombín, ale aj ďalšie látky s antikoagulačnými aktivitami, ako je proteín C, proteín S a trombomodulín. Po aktivácii poplachovými zápalovými cytokínmi (IL-1, TNF- α) alebo endotoxínom (LPS) môžu endotelové bunky syntetizovať inhibitor metabolickej cesty tkanivového faktora — TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*).

Kľúčovým enzýmom hemokoagulácie je trombín, preto jeho aktivita musí byť pod prísnu regulačnú kontrolou. V nej má dominantné postavenie **antitrombín III**, ktorý tvorbou kovalentne viazaných trombínovo-antitrombínových komplexov účinne inaktivuje trombín (Rosemberg, 1989). Tieto tvoria ihneď ternárne komplexy s vitronektínom. Komplexy trombín-antitrombín-vitronektín sú lokálne vychytávané endotelovými bunkami. Inaktiváciu trombínu týmto mechanizmom dramaticky zvyšuje heparín a heparansulfát, ktorý sa nachádza nielen na povrchu endotelových buniek, ale aj v subendoteli. Endotelové bunky takto podporujú schopnosť antitrombínu III inaktivovať faktory IXa, Xa a XIIa z koagulačnej kaskády. Cytokíny IL-1 a TNF- α inhibujú syntézu heparansulfátu v endotelových bunkách, a tak znižujú schopnosť väzby antitrombínu III na ich povrch (Kobayashi a spol., 1990).

Endotelové bunky sekretujú viaceré zložky **fibrinolytického systému**, vrátane plazminogénových aktivátorov a ich inhibítorov. Okrem toho tieto zložky sa môžu viazať na povrch endotelu, čím sa uľahčuje ich spojovanie do aktívnych komplexov (Shih a Hajjar, 1993; Francis a Marder, 1995).

Plazminogénový aktivátor (PA) existuje v dvoch izoformách — ako urokinázový typ (u-PA), ktorý aktivuje plazminogén v kvapalnej fáze, a tkanivový typ (t-PA), ktorý je aktívny vtedy, keď sa naviaže na fibrín. Endotelové bunky v podmienkach *in vivo* pro-

dukujú iba t-PA, kým *in vitro* (v tkanivovej kultúre) tvoria t-PA aj u-PA. Počas zápalu a migrácie, endotelové bunky syntetizujú u-PA, kým tvorba t-PA je utlmená (Pepper a spol., 1987), čo naznačuje, že syntézu týchto dvoch plazminogénových aktivátorov regulujú cytokíny a že endotelový povrch môže spustiť fibrinolytickú kaskádu. Aktivačný účinok na syntézu u-PA v endotelových bunkách má fibroblastový rastový faktor (FGF) a rastový faktor cievneho endotelu (VEGF), ktoré súčasne navodzujú angiogénu, kým naopak inhibične pôsobí transformujúci rastový faktor- β (TGF- β). Ako aktivátory uvoľnenia t-PA a u-PA z ľudských endotelových buniek sa uplatňujú: trombín, adrenalin, vazopresín, histamín a odtrhovací stres, kým inhibičný účinok majú: IL-1, TNF- α , plazmín a α -tokoferol.

Pôsobenie plazminogénového aktivátora kontroluje **inhibitor plazminogénového aktivátora-1 — PAI-1** (*plasminogen activator inhibitor-1*), ktorého tvorbu v endotelových bunkách stimuluje trombín, endotoxín, IL-1, TNF- α a lipoproteín(a). PAI-1 má asi kľúčovú úlohu pri regulácii fibrinolýzy, lebo jeho zvýšené hladiny sa zisťujú pri trombóze hlbokých žíl a naopak znížené hladiny sú pri intenzívnom krvácaní (Bauer, 1995). PAI-1 okrem plazminogénového aktivátora inaktivuje aj faktor XIa (Berrettini a spol., 1987). Endotelové bunky popri PAI-1 sekrutujú aj PAI-2 a ďalšie inhibitory plazminogénového aktivátora. Všeobecne možno konštatovať, že za fyziologických podmienok prevažuje fibrinolytická pohotovosť endotelu. Tento stav sa môže porušiť pri rôznych lokálnych poruchách a v prítomnosti rôznych faktorov v cirkulujúcej krvi. Takými sú rôzne cytokíny a iné zápalové mediátory, ako aj aterogénne lipoproteínové častice, ktoré inhibujú väzbu plazminogénu. Pri ateroskleróze vymiznú fibrinolytické vlastnosti endotelu.

Endotelové bunky zasahujú aj do regulácie **štruktúry cievnej steny**, a to priamo i nepriamo. Na jednej strane produkujú NO, PGI₂ a ďalšie faktory, ktoré bránia adhézii trombocytov na povrch endotelu a v prípade NO aj adhézii monocytov, o ktorých sa vie, že sú dôležitými zložkami aterosklerotických plátov. Na druhej strane stimulujú proliferáciu a migráciu buniek hladkých svalov ciev, a to najmä syntézou a sekréciou rastového faktora pochádzajúceho z trombocytov — **PDGF** (*platelet-derived growth factor*). Stimulačný účinok na rast cievnych hladkosvalových buniek má aj fibroblastový rastový faktor (FGF), ktorý endotelové bunky môžu tiež sekrutovať. Tvorbu PDGF v endotelových bunkách stimuluje trombín, angiotenzín II, IL-1, IL-6, TNF- α , faktor Xa a forbolové estery, kým IFN-gama, oxidovaný LDL a rybí olej majú opačný účinok (Jaffe, 1995).

Okrem faktorov stimulujúcich proliferáciu odpoveď buniek hladkých svalov ciev, endotelové bunky produkujú aj viaceré faktory, ktoré túto odpoveď inhibujú. Takými sú najmä heparansulfáty, NO a TGF- β . Zdá sa, že za fyziologických podmienok prevládajú faktory inhibujúce migráciu a proliferáciu hladkosvalových buniek, čo vysvetľuje skutočnosť, že steny ciev majú za normálnych okolností nemeniacu sa štruktúru.

Bunky hladkých svalov ciev majú prvoradú úlohu pri kontrakcii a dilatácii a súčasne majú za fyziologických podmienok potlačenú sekrécnu funkciu. Endotel môže významne ovplyvňovať aj sekrécnu funkciu buniek hladkého svalstva ciev.

Účasť endotelových buniek v zápalových reakciách

Neporušené a pokojové (neaktivované) endotelové bunky nedovoľujú cirkulujúcim leukocytom pevnejšie adherovať na svoj

povrch. Takáto adhézia (prilipnutie) je jednou z najzákladnejších podmienok na spustenie zápalovej reakcie v okolitom tkanive, či už za obranným alebo poškodzujúcim účelom. Endogénne zápalové mediátory a exogénne produkty mikroorganizmov, či iných replikujúcich sa agensov môžu aktivovať cirkulujúce leukocyty, ako aj endotelové bunky, a tým zosilniť adhezívne interakcie medzi nimi. Ich výsledkom je **extravazácia**, čiže prestup leukocytov osobitne z postkapilárnych venúl do miesta zápalu. Tento dej má zásadný význam pre obranu hostiteľa proti invadujúcim patogénom a pre opravu tkanivového poškodenia, na patogenéze zápalových, hypersenzitívnych a autoimunitných stavov (Ferenčík, 1995; Horváthová, 1995; Springer, 1995; Ferenčík a spol., 1997).

Kľúčovou bunkou akútneho zápalu je neutrofil, ktorý prvý opúšťa mikrovaskulatúru a migruje do miesta rozvíjajúceho sa zápalu. Ide o troj- až štvorstupňový proces, pri ktorom leukocyty, aby mohli adherovať na cievny endotel, musia vopred prekonať hemodynamické sily, dostať sa na okraj krvného prúdu a začať sa kotúľať po endotelových bunkách. Ďalšou fázou je pevnejšia adhézia, plávanie po endoteli, migrácia cez medzery medzi jednotlivými endotelovými bunkami, prechod cez bazálnu membránu a migrácia cez medzibunkovú hmotu do miesta tkanivového poškodenia.

Prvým stupňom tejto extravazácie je nadviazanie („tethering“) a kotúľanie („rolling“) leukocytov po povrchu endotelu. Spôsobujú ho prechodné lektínové interakcie medzi selektínmi a ich sacharidovými ligandmi, a to prostredníctvom adhezívnych receptorov na neutrofiloch a adhezívnych protireceptorov na endotelových bunkách (tab. 4). *Kotúľajúce sa leukocyty* sa všeobecne definujú ako biele krvinky, ktoré sa v mikrocievach pohybujú pomalšie ako červené krvinky. Kotúľanie je dynamický proces, v ktorom časť leukocytov pevne adheruje na endotel, časť sa po ňom kotúľa a časť je ešte v krvnom prúde. Medzi týmito formami pohybu je vzájomná výmena. Predpokladá sa, že kotúľanie sa vyskytuje aj v normálnych fyziologických podmienkach osobitne v tkanivách, ktoré sú neustále vystavované vonkajším potenciálne poškodzujúcim stimulom fyzikálneho, chemického alebo biologického pôvodu (McEver a spol., 1995).

V začiatkovej fáze zápalovej odpovede sa cirkulujúce leukocyty a endotelové bunky aktivujú pôsobením zápalových mediátorov, ako sú fragmenty komplementu (C5a), zápalové cytokíny (TNF- α , IL-1, IL-6), chemokíny a iné chemotaktické faktory, prípadne niektoré exoprodukty baktérií (LPS). Výsledkom je zvýšená expresia β_2 -integrínov na leukocytoch a medzibunkových adhezívnych molekúl — **ICAM** (*intercellular cell adhesion molecule*) patriacich do imunoglobulinovej veľkorodiny na povrchu endotelových buniek (pozri tab. 4). Prostredníctvom týchto dvoch typov molekúl dochádza k pevnému prilepeniu (*sticking*) leukocytov na endotel, čo je podstatou druhého stupňa mimocievneho prechodu leukocytov. Integríny nie sú na povrchu leukocytov neustále a v aktivovanom stave. Ich molekuly sa musia aktivovať, aby sa prejavili ich adhezívne vlastnosti (Newton a spol., 1997).

Ak zápalový stimul pretrváva, alebo sa zvýši jeho intenzita, leukocyty prilepené na endotel začínajú po ňom aktívne „kravlovať“ (*crawling*) až k medzere medzi endotelovými bunkami, cez ktorú sa „preplazia“ do mimocievneho priestoru. Tento dej bezprostredného prechodu cez endotel podporujú interakcie medzi molekulami PECAM-1 (*platelet-endothelial cell adhesion molecule-1*), ktoré sa nachádzajú na povrchu leukocytov aj endotelo-

Tab. 4. Adhezívne molekuly zúčastňujúce sa interakcií leukocytov a cievnych endotelových buniek.

Reagujúce molekuly	Adhezívny receptor na neutrofiloch	Adhezívny protireceptor na endotelových bunkách	Funkcia
Selektíny – selektíny	Le ^x (CD15)	E-selektín (CD62E) P-selektín (CD62P)	Kotúčanie leukocytov a prechodná väzba na cievny endotel
	L-selektín (CD62L)	CD34 GlyCAM MAdCAM-1	
Integríny – imunoglobulínová veľkorodina	LFA-1 (CD11a/CD18) Mac-1, CR3 (CD11b/CD18) gp150,95, CR4 (CD11c/CD18)	ICAM-1 (CD54) ICAM-2 (CD120)	Sekundárna adhézia, rozprestrenie, osídlenie zapáleného tkaniva
	VLA-4 (CD49d/CD29)	VCAM-1 (CD106)	
	$\alpha_4\beta_7$ -integrín (CD49d/CD)	MAdCAM-1	
Imunoglob. veľkorodina - imunoglobulínová veľkorodina	PECAM-1 (CD31)	PECAM-1 (CD31)	Zosilnenie adhézie, diapedéza
	HCAM (CD44)		Väzba receptora na molekuly spojivového tkaniva

Le^x – Lewisov antigén X, GlyCAM (*Glycosylation-dependent Cell Adhesion Molecule*) – bunkovo adhezívna molekula závislá od glykozylácie, MAdCAM-1 (*Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1*) – slizničná adresínová bunkovo adhezívna molekula-1, ICAM (*Intercellular Adhesion Molecule*) – medzibunková adhezívna molekula, VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$ -integrín, *Very Late Antigen-4*) – veľmi neskorý antigén-4, VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) – cievna bunkovo adhezívna molekula-1, PECAM-1 (*Platelet – Endothelial Cell Adhesion Molecule-1*) – trombocytovo-endotelovo bunková adhezívna molekula-1, HCAM (*Homing Cell Adhesion Molecule*) – osídľovacia bunkovo adhezívna molekula

Tab. 4. Adhesion molecules involved in leukocyte binding to endothelium.

Reacting molecules	Adhesion receptor on neutrophils	Counter-receptor on endothelial cells	Function
Selectin interactions	Le ^x (CD15)	E-selectin (CD62E) P-selectin (CD62P)	Leukocyte rolling and transient binding to vessel endothelium
	L-selectin (CD62L)	CD34 GlyCAM MAdCAM-1	
Integrin and Ig superfamily interactions	LFA-1 (CD11a/CD18) Mac-1, CR3 (CD11b/CD18) gp150.95, CR4 (CD11c/CD18)	ICAM-1 (CD54) ICAM-2 (CD120)	Secondary adhesion, spreading, homing to inflamed tissue
	VLA-4 (CD49d/CD29)	VCAM-1 (CD106)	
	$\alpha_4\beta_7$ integrin (CD49d/CD)	MAdCAM-1	
Interactions between Ig superfamily molecules	PECAM-1 (CD31)	PECAM-1 (CD31)	Potentiating adhesion, transendothelial migration
	HCAM (CD34)		Receptor binding molecules of connective tissue

Le^x – Lewis' antigen, GlyCAM – Glycosylation-dependent Cell Adhesion Molecule, MAdCAM-1 – Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1, ICAM – Intercellular Adhesion Molecule, VLA-4 – Very Late Antigen-4 ($\alpha_4\beta_1$ integrin), VCAM-1 – Vascular Cell Adhesion Molecule-1, PECAM-1 – Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule-1, HCAM – Homing Cell Adhesion Molecule.

vých buniek. PECAM-1 je členom imunoglobulínovej veľkorodiny. To je tretí stupeň transmigrácie leukocytov cez cievy endotel.

Interakcie medzi adhezívnymi molekulami na povrchu leukocytov a molekulami extracelulárneho matrixu sa uplatňujú v štvrtom stupni, ktorým je migrácia leukocytov cez medzibunkovú hmotu v smere gradientu (zvyšujúcej sa koncentrácie) chemotaktických faktorov (Downey, 1994; Rosales a Juliano, 1995; Štvrtinová a spol., 1995; Ferenčík a spol., 1997).

Selektíny majú troch členov: L-selektín, E-selektín a P-selektín. *L-selektín* (CD62L) bol prvýkrát objavený na leukocytoch (preto „L“). Jeho ligandom (protireceptorom) je sialomucin CD34 alebo adresínová molekula MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), ktoré sa exprimujú na endotelových bunkách. *E-selektín* (CD62E) sa nachádza takmer výlučne na endotelových bunkách po ich aktivácii poplachovými cytokínmi IL-1 a TNF- α . Jeho protireceptorom, na ktorý sa špecificky viaže, je Lewisov antigén X (CD15) na povrchu neutrofilov, monocytov, eozinofilov a lymfocytov. *P-selektín* (CD62P) — skratka *P* je odvodená od trombocytov (*platelets*), z ktorých bol po prvýkrát izolovaný — syntetizujú aj endotelové bunky. Jeho adhezívne protireceptory sú tie isté ako pre E-selektín. Molekuly selektínov obsahujú N-koncovú doménu podobnú lektínom, ktorá sa v prítomnosti Ca^{2+} bezprostredne zúčastňuje na adhezívnych interakciách s oligosacharidmi v protireceptoroch partnerských buniek (Bevilacqua, 1993; Varki, 1994; Rosales a Juliano, 1995).

Integríny tvoria veľkorodinu heterodimérových glykoproteínov zložených z polypeptidových reťazcov α a β . Podľa typu reťazca β ich možno rozdeliť na niekoľko podrodín (β_1 -, β_2 - až β_7 -integríny). V rámci jednej podrodiny všetci členovia majú ten istý reťazec β , ale rozdielne reťazce α . Na adhezívnych reakciách leukocytov sa zúčastňujú najmä β_2 -integríny, ktoré sa preto označujú aj ako *leukocytové integríny*. Majú troch dobre definovaných členov: *LFA-1* (leukocytový funkčný antigén-1), ktorého reťazec α je identický s diferenciačným antigénom CD11a a reťazec β_2 so znakom CD18. Druhým členom je komplementový receptor *CR3* (CD11b/CD18), ktorý sa označuje aj ako Mac-1, a tretím členom je *CR4* (CD11c/CD18) označovaný aj p150,95 (Hynes, 1992; Šterzl, 1993; Buc a Ferenčík, 1994).

LFA-1 má tri dobre definované ligandy alebo protireceptory. Je to *ICAM-1* (CD54), *ICAM-2* (CD102) a *ICAM-3*, ktoré sú členmi **imunoglobulínovej veľkorodiny**. Na CR3 a CR4 sa okrem ICAM-1 viaže aj iC3b fragment komplementu, fibrinogén, zymozán a β -D-glukány.

Na adhezívnych interakciách s integrínmi sa zúčastňujú aj ďalší členovia imunoglobulínovej veľkorodiny MAdCAM-1 a VCAM-1 (CD106 — *vascular cell adhesion molecule-1*) (Ferenčík a Štvrtinová, 1996).

Adhezívne molekuly využívajú pri svojej migrácii z postkapilárnych venúl do zapálených oblastí tkaniva nielen neutrofilov, ale aj eozinofilov, monocytov a lymfocytov. Mechanizmus extravazácie je podobný, rozdiely sú len v potrebe iniciačných zápalových a chemotaktických signálov, ako aj v stupni expresie rôznych adhezívnych molekúl, a tým i v časovo odlišnej odpovedi jednotlivých typov leukocytov. Vo väčšine prípadov sa neutrofilov mobilizujú o niekoľko minút po zápalovom stimule, monocytov a lymfocytov o niekoľko hodín. Vyplyva to aj z rôzne dlhého času, ktorý musí uplynúť medzi aktiváciou endotelových buniek vyvolanou zápalovými cytokínmi a zvýšenou expresiou adhezívnych

molekúl. Tak zvýšená expresia P-selektínu sa pozoruje už o niekoľko minút, E-selektínu o 1–4 hodiny, ICAM-1 a VCAM-1 o 4–6 hodín. Pravda, molekuly ICAM-1 a ICAM-2 sú v menšom počte na povrchu endotelových buniek aj bez zápalovej aktívácie (Collins, 1996).

Pre mimocievnu migráciu leukocytov kľúčový význam má ich neprerušovaná adhézia na cievy endotel, ktorá sa uskutočňuje prostredníctvom interakcií integrínov s molekulami niektorých členov imunoglobulínovej veľkorodiny. Tieto interakcie spúšťajú najmä chemokíny a iné chemotaktické faktory (Schall a Bacon, 1994; del Pozo a spol., 1996; Hedrick a Zlotnik, 1996). Rôzne populácie leukocytov pri tom preferujú adhezívne interakcie medzi rôznymi molekulami. Pre transendotelovú migráciu neutrofilov najdôležitejšie je prilipnutie ich β_2 -integrínových receptorov na molekuly ICAM-1, ktoré sú na povrchu endotelových buniek. Monocyty a lymfocyty sa od endotelových buniek líšia v tom, že na svojom povrchu namiesto β_2 -integrínových receptorov exprimujú najmä β_1 -integrínové receptory, vrátane $\alpha_4\beta_1$ -integrínu (VLA-4, CD49d/CD29), ktorého ligandom je VCAM-1 (Springer, 1995). Rozdielne požiadavky majú aj subpopulácie lymfocytov. Do zápalového miesta cez plochý cievy endotel migrujú najmä pomocné T-lymfocyty a z nich len subpopulácia T_H1 -buniek, ktoré sa označujú ako *zápalové*, lebo produkujú cytokíny, ktorých funkciou je aktivovať prozápalové výkonné mechanizmy, vrátane aktivácie makrofágov. Prispieva k tomu skutočnosť, že len T_H1 -bunky, ale nie aj T_H2 -bunky, majú na svojom povrchu protireceptory schopné viazať P-selektín a E-selektín na endotelových bunkách (Astrup a spol., 1997). Na druhej strane T-lymfocyty aj B-lymfocyty môžu však do tkanív migrovať zo špecializovaných postkapilárnych venúl s **vyšokým endotelom**. Nachádzajú sa vo všetkých sekundárnych lymfoidných orgánoch okrem sleziny, ale aj v chronicky zapálených ne-lymfoidných tkanivách. Predpokladá sa, že vysoký endotel má významnú úlohu pri udržovaní chronického zápalu, a to najmä vďaka svojej podstatne vyššej biosyntetickej aktivite v porovnaní s plochým endotelom. Uplatňuje sa v patogenéze takých chronických zápalových chorôb, ako je reumatoidná artritída, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, Gravesova—Basedowova choroba, Hashimotova tyreoiditída, diabetes mellitus a ďalšie (Girard a Springer, 1995).

V rámci imunitného systému sa **vyšoký endotel** zúčastňuje na recirkulácii lymfocytov, ktorá je kľúčovým dejom umožňujúcim plnenie ich najzákladnejšej funkcie — imunologického dohľadu a kontaktu so špecifickým antigénom. Hlavným miestom, kde sa uskutočňuje recirkulácia a transport lymfocytov, sú sekundárne lymfoidné orgány. Preto sa práve v nich musí vytvoriť špecificky diferencovaný vysoký endotel v postkapilárnych venulách. Antigény vrátane mikroorganizmov sú po ich vniknutí do organizmu vchytané makrofágmi alebo inými bunkami prezentujúcimi antigén. Tieto sú lokalizované najmä v lymfatických uzlinách, kde sa potom najčastejšie uskutočňuje aj ich kontakt s lymfocytmi vyúsťujúci do imunitnej odpovede. V prípade potreby môžu endotelové bunky plniť aj funkciu buniek prezentujúcich antigén.

V jednotlivých oblastiach cievného riečiska sa vlastnosti endotelu môžu mierne modifikovať v závislosti od lokálnych podmienok, najmä štruktúry tkaniva, jeho funkcie a parakrinnej regulácie cytokínmi, či inými faktormi. Existencia vysokého endotelu je najtypickejším príkladom takejto diferenciácie.

Tab. 5. Cytokíny produkované endotelovými bunkami a cytokínové receptory na ich povrchu.
Tab. 5. Cytokines secreted by endothelial cells and cytokine receptors on their surface.

CYTOKÍNY CYTOKINES	CYTOKÍNOVÉ RECEPTORY CYTOKINE RECEPTORS
Interleukíny: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, Interleukins: IL-8, IL-11	IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13
Interferóny: Interferons: IFN- α , IFN- β	IFN- α , IFN- β , IFN- γ
Faktory nekrotizujúce nádory: Tumour necrosis factors:	TNF- α , TNF- β
Chemokíny: Chemokines: IL-8	IL-8, PF-4, MIP-1
Faktory stimulujúce kolónie: Colony stimulating factors: GM-CSF	
Rastové faktory: bFGF, PDGF, Growth factors: VEGF/VPF	bFGF, VEGF/VPF, MECIF, MD-ECI
Transformujúce rastové faktory: Transforming growth factor: TGF- β	TGF- β

PF-4 (*Platelet Factor-4*) – trombocytový faktor-4, MIP-1 (*Macrophage Inflammatory Protein-1*) – makrofágový zápalový proteín-1, bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*) – zásaditý fibroblastový rastový faktor, PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) – rastový faktor pochádzajúci z trombocytov, VEGF/VPF (*Vascular Endothelial Growth Factor/Vascular Permeability Factor*) – cievnny endotelový rastový faktor/cievnny permeabilný faktor, MECIF (*Monocyte-derived Endothelial Cell Inhibitory Factor*) – inhibičný faktor endotelových buniek pochádzajúci z monocytov, MD-ECI (*Macrophage-Derived Endothelial Cell Inhibitor*) – inhibítor endotelových buniek pochádzajúci z makrofágov.

Druhým príkladom je cievnny **endotel v mozgu**. Jeho charakteristickým znakom sú tesné spojenia medzi susednými endotelovými bunkami s vysokou elektrickou rezistenciou a prítomnosťou špecifického znaku — *neurotelinu*, ktorý je členom imunoglobulínovej veľkorodiny. Hlavnú úlohu pri diferenciacii cievného endotelu v mozgu majú astrocyty a ich regulačné produkty (Girard a Springer, 1995).

Expresia adhezívnych molekúl na povrchu endotelových buniek sa reguluje dvoma základnými mechanizmami. Prvým je rýchle uvoľnenie z uskladňovacích granúl, kde sú tieto molekuly v preformovanom stave, druhým je syntéza *de novo*. Príkladom prvého mechanizmu je uvoľnenie P-selektínu z Weibelových—Paladeho granúl na povrch bunky po stimulácii histamínom, trombínom, komplementovým komplexom atakujúcim membrány (MAC — C5b-9) alebo viacerými cytokínmi. Túto stimuláciu predlžujú reaktívne intermediáty kyslíka. Stimulácia cytokínmi (najmä IL-1 a TNF- α), chemotaktickými faktormi a LPS spúšťa druhý mechanizmus, ktorý spočíva v začatí novej syntézy adhezívnych molekúl a v ich expresii na povrchu endotelových buniek. Takto sa re-

guluje E-selektín, ICAM-1 a VCAM-1. Niektoré cytokíny stimulujú preferenčne len expresiu určitých adhezívnych molekúl. Expresiu ICAM-1 takto stimuluje IFN-gama, kým expresiu VCAM-1 selektívne indukuje IL-4 a IL-13, ktoré sú protizápalovými cytokínmi (Haskard, 1996). Treba však zdôrazniť, že odpoveď endotelových buniek na cytokíny je heterogénna a do istej miery závisí od živočíšneho druhu a anatomickej lokalizácie. Na druhej strane adhezívne interakcie medzi endotelovými bunkami a leukocytmi sú na začiatku každej zápalovej reakcie, a preto môžu byť významným miestom pre účinný terapeutický zásah, osobitne pri chorobách s účasťou chronického zápalu. V tomto smere sa robia intenzívne pokusy najmä s rozpustnými formami niektorých adhezívnych molekúl a ich špecifických ligandov.

Endotelové bunky a cytokíny

Endotelové bunky majú na svojom povrchu receptory pre mnohé cytokíny, čo im umožňuje prijímať signály od iných buniek, osobitne buniek imunitného systému. Sú to signály, ktoré aktivujú endotelové bunky na produkciu (alebo zvýšenie produkcie) vazoaktívnych látok, rôznych regulátorov hemostázy, ako aj iných cytokínov. Ide najmä o receptory pre zápalové, ale aj protizápalové cytokíny, pre rastové faktory a ich inhibítory, niektoré fragmenty komplementu, chemokíny a iné chemotaktické faktory. Okrem toho endotelové bunky môžu viaceré cytokíny aj produkovať. Sú to najmä niektoré interleukíny, interferóny, faktory stimulujúce kolónie, rastové faktory a transformujúce rastové faktory (Delomenie a spol., 1993; Gause a Lu, 1996; Galdiero a spol., 1997). Prehľad cytokínov, ktoré môžu endotelové bunky produkovať a cytokínových receptorov na ich povrchu, je v tabuľke 5. Endotelové bunky v pupečníkoch venulách, ktorým chýba inervácia, obsahujú aj viaceré neuropeptidy, ako je substancia P, neuropeptid Y, vazoaktívny intestinálny peptid (VIP), sieňový nátriuretický peptid (ANP), ktoré sa v iných cievach normálne nenachádzajú (Cai a spol., 1993).

Cytokíny, s ktorými prichádza cievnny endotel do kontaktu, môžu ovplyvňovať jeho aktivitu dvojako — buď ho aktivujú pre účasť v obrannom zápale, alebo navodia jeho dysfunkciu, ktorá môže vyústiť do poškodzujúceho zápalu alebo iných patologických stavov.

Súčasnú poznatky dokazujú, že endotelová bunka je nielen zapojená do regulácie hemodynamických pomerov v kardiovaskulárnom systéme, ale je aj významnou výkonnou a sekrečnou bunkou imunitného systému. V mnohých smeroch má podobné aktivity ako makrofág. Prehľadne sa uvádzajú v tabuľke 6. Spôsob expresie HLA-antigénov predurčuje endotelové bunky, podobne ako makrofágy, do funkcie buniek prezentujúcich antigén, čo im umožňuje zúčastňovať sa na miestnych obranných aj imunopatologických reakciách. Prítomnosť imunoaderenčných receptorov dáva endotelovým bunkám schopnosť fagocytózy rôznych častíc vrátane niektorých patogénnych mikroorganizmov. Ich usmrtenie po fagocytóze zabezpečujú reaktívne produkty kyslíka a dusíka, ktoré sa môžu tvoriť aj v endotelových bunkách (Jones a spol., 1996). Profil cytokínov, ktoré sekretujú endotelové bunky, sa tiež podobá makrofágom. Existencia receptorov pre oxidovaný lipoproteín s nízkou hustotou (Ox-LDL) na povrchu endotelových buniek je ďalším dôkazom ich bezprostrednej účasti v patogenéze aterosklerózy (Heinecke, 1997; Sawamura a spol., 1997).

Tab. 6. Spoločné vlastnosti endotelových buniek a makrofágov.

- Schopnosť nachádzať sa v aktivovanom a neaktivovanom stave.
- Na svojom povrchu konštitutívne exprimujú len HLA antigény triedy I, kým HLA antigény triedy II len po indukcii IFN-gama a inými cytokínmi.
- Môžu pôsobiť vo funkcii buniek prezentujúcich antigén.
- Majú receptory pre Fc fragment IgG (FcR) a pre niektoré zložky komplementu (CR1, CR3, C1qR).
- Prítomnosť týchto imunoaderenčných receptorov im umožňuje pôsobiť vo funkcii fagocytov.
- Majú schopnosť syntetizovať NADPH-oxidázu, enzým respiračného vzplanutia, ktorého aktivitou vzniká superoxid.
- Na ich povrchu sa nachádza receptor pre oxidačne modifikovaný lipoproteín s nízkou hustotou (Ox-LDL-R).
- Po indukcii môžu exprimovať indukovateľnú syntázu oxidu dusnatého (NOSII).
- Sekretujú podobné cytokíny.

Tab. 6. The same properties of endothelial cells and macrophages.

- The ability to be in the activated and resting (nonactivated) state.
- They are able to express constitutively HLA antigens class I on their surface while HLA antigens class II only after the induction with IFN-gama or other cytokines.
- Possibility to operate as antigen-presenting cells.
- They possess receptors for Fc fragment of IgG (FcR) and some complement components (CR1, CR3, C1qR).
- The presence of immunoadherence receptors allows them to work in the role of phagocytes.
- They are able to synthesize NADPH oxidase, enzyme of the respiratory burst responsible for superoxide production.
- On their surface there are receptors for oxidized low-density lipoprotein (Ox-LDL-R).
- After the induction, they express inducible nitric oxide synthase (NOSII).
- Secretion of similar cytokines.

Tab. 7. Metabolické produkty endotelových buniek a ich účasť pri regulácii kardiovaskulárneho a imunitného systému.

PRODUKTY + RECEPTORY	
KARDIOVASKULÁRNÝ SYSTÉM	IMUNITNÝ SYSTÉM
Vazodilatačné faktory	Cytokíny (rastové faktory a mediátory zápalu)
Vazokonstričné faktory	Voľné radikály – ROI
Antitrombogénne faktory	– RNI
Trombogénne faktory	Lyzozómové proteázy a iné enzýmy
Niektoré zložky hemokoagulačného a fibrinolytického systému	Leukoadhezívne molekuly
	Chemokíny a iné chemotaktické faktory

ÚČASŤ NA REGULÁCIÍ

KARDIOVASKULÁRNÝ SYSTÉM	IMUNITNÝ SYSTÉM
Cievneho tónusu a tým aj prietoku krvi a krvného tlaku	Obranného zápalu
Hemostázy a funkcie trombocytov	Poškodzujúceho zápalu
Hemokoagulácie	Aktivity a transmigrácie leukocytov
Fibrinolytického systému	Imunitnej odpovede
Štruktúry cievnej steny	

ROI – reaktívne intermediáty kyslíka, RNI – reaktívne intermediáty dusíka

Tab. 7. Metabolic products of endothelial cells and their participation in the control of the cardiovascular and immune systems.

PRODUCTS + RECEPTORS	
THE CARDIOVASCULAR SYSTEM	THE IMMUNE SYSTEM
Vasodilators	Cytokines (growth factors and mediators of inflammation)
Vasoconstrictors	Free radicals – ROI
Antithrombogenic factors	– RNI
Some components of the coagulation and fibrinolytic systems	Lysosomal proteases and other enzymes
	Leukoadhesive molecules
	Chemokines and other chemotactic factors

PARTICIPATION IN THE CONTROL

THE CARDIOVASCULAR SYSTEM	THE IMMUNE SYSTEM
Vessel tonus, blood flow and tension	Defensive inflammation
Haemostasis and platelet function	Damaging inflammation
Haemocoagulation	Activity and transmigration of leukocytes
The fibrinolytic system	The immune response
Structure of the vessel wall	

ROI – reactive oxygen intermediates, RNI – reactive nitrogen intermediates.

Pod názvom **endotelová dysfunkcia** sa rozumie súbor zmien, ktoré vznikajú v cievnom endoteli pôsobením rôznych faktorov. Je to nadmerne zvýšená expresia adhezívnych molekúl pre leuko-

cyty (osobitne neutrofilu), zvýšená produkcia cytokínov (najmä s prozápalovými účinkami a rastovými aktivitami), zmenená priepustnosť pre plazmové proteíny a lipoproteíny, zmeny v rovnová-

he medzi prokoagulačnými a fibrinolytickými aktivitami a zmeny cievného tonusu. Tieto zmeny sa pri jednotlivých patofyziologických stavoch uplatňujú v rôznej miere, preto sa im v jednotlivých odboroch pripisuje aj rozdielny význam. Napríklad z pohľadu farmakológa hlavnou zmenou charakterizujúcou vznik endotelovej dysfunkcie je posunutie rovnováhy v smere zvýšenej tvorby vazokonstrikčných faktorov, a tým vyvolanie nefyziologickej cievnnej konstriktie; z hľadiska vzniku zápalovej reakcie kľúčový význam má nadmerná adheziivnosť endotelu pre leukocyty a produkcia prozápalových cytokínov. Podstatné však je, že zmeny pri endotelovej dysfunkcii sú v ostrom protiklade s rovnovážnym stavom, v ktorom sa endotel nachádza v normálnych fyziologických podmienkach. Vtedy sa produkuje primerané množstvo mediátorov, ktoré udržiavajú vazodilatáciu, inhibujú aktiváciu trombocytov a leukocytov, bránia vzniku trombózy a rastu hladkých svalov ciev.

Endotelová dysfunkcia býva preto základom viacerých kardiovaskulárnych porúch a chorôb, ako je hypertenzia, hyperlipidémia a ateroskleróza, koronárny a cerebrálny vazospazmus, pľúcna hypertenzia, hemolyticko-uremický syndróm, vaskulitída, rejekcia transplantátov a septický šok. Uvádza sa však aj ako jedna z mnohých príčin starnutia organizmu (Lüscher a Noll, 1995; Born a Schwartz, 1997; Ferro a Webb, 1997; Holvoet a Collen, 1997; Štvrtinová, 1998).

V priebehu trombolytickej liečby akútneho infarktu myokardu môže dochádzať aj k progresívnemu poškodeniu mikrovaskulárneho riečiska, kde významne utrpia (funkčne aj morfológicky) endotelové bunky (Murín, 1993, 1995; Murín a spol., 1993).

Normálna funkcia cievného endotelu má zásadný význam pre udržovanie fyziologickej homeostázy nielen v kardiovaskulárnom, ale aj v imunitnom systéme, a tým i v celom organizme. Metabolické produkty endotelových buniek sa zúčastňujú na viacerých regulačných mechanizmoch, ktoré sú schopné udržiavať fyziologickú rovnováhu v každom z týchto systémov, ale súčasne sa zúčastňujú aj na ich vzájomnej komunikácii (tab. 7). Defekt v jednom systéme sa potom môže odraziť aj v poruche druhého systému.

Literatúra

- Anderson G.W.:** Misconceptions about caveolae. S. 27—33. In: Born G.V.R., Schwartz C.J. (Eds.): *Vascular Endothelium*. Stuttgart—New York, Schattauer 1997.
- Arai H., Hori S., Aramori I., Ohkubo H., Nakanishi S.:** Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature*, 348, 1990, s. 730—732.
- Austrup F., Vestweber D., Borges E., Löhning M., Radbruch A., Hamann A.:** P- and E-selectin mediate recruitment of T-helper-1 but not T-helper-2 cells into inflamed tissues. *Nature*, 385, 1997, s. 81—83.
- Babál P., Pecháňová O.:** Activity of ATPase and 5'-nucleotidase in endothelium of human atherosclerotic aortas. *Cor Vasa*, 34, 1992, s. 238—245.
- Bauer K.A.:** The hypercoagulable state. S. 1531—1550. In: Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S., Kips T.J. (Eds.): *Williams Hematology*. 5th ed. New York—St. Louis—London—Toronto, 1995.
- Berrettini M., Schleaf R.R., España F.:** Interaction of type I plasminogen activator inhibitor with the enzymes of the contact activation system. *J. Biol. Chem.*, 264, 1989, s. 11738—11745.
- Bevilacqua M.P.:** Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Ann. Rev. Immunol.*, 11, 1993, s. 767—804.
- Bing R.J., Suzuki H.:** Myocardial infarction and nitric oxide. *Mol. Cell. Biochem.*, 161, 1996, s. 303—306.
- Born G.V.R., Schwartz C.J. (Eds.):** *Vascular Endothelium. Physiology, Pathology, and Therapeutic Opportunities*. Stuttgart—New York, Schattauer 1997, 391 s.
- Buc M., Ferenčík M.:** *Imunogenetika*. Bratislava, Alfa plus 1994, 475 s.
- Bussolino F., Camusi G., Baglioni C.:** Synthesis and release of platelet-activating factor by human vascular endothelial cells treated with tumor necrosis factor or interleukin-1 alpha. *J. Biol. Chem.*, 263, 1988, s. 11856—11861.
- Bussolino F., Mantovani A., Persico G.:** Molecular mechanisms of blood vessel formation. *Trend Biochem. Sci.*, 22, 1997, s. 251—256.
- Cai W.Q., Dikranian K., Bodin P., Tumaine M., Burnstock G.:** Colocalization of vasoactive substances in the endothelial cells of human umbilical vessels. *Cell Tissue Res.*, 274, 1993, s. 533—538.
- Collins T.:** Elements of vascular pathobiology. S. 125—155. In: Sirica A.E. (Ed.): *Cellular and Molecular Pathogenesis*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1996.
- Cooke J.P., Dzau V.J.:** Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Ann. Rev. Med.*, 48, 1997, s. 489—509.
- Davies P.F., Volin M.V., Joseph L., Barbee K.A.:** Endothelial responses to hemodynamic shear stress: spatial and temporal consideration. S. 167—176. In: Born G.V.R., Schwartz C.J. (Eds.): *Vascular Endothelium*. Stuttgart—New York, Schattauer 1997.
- Day B., Oury T., Crapo J.D.:** Interactions of superoxide dismutases with nitric oxide. S. 23—30. In: Catravas J.D., Callow A.D., Ryan V.S. (Eds.): *Vascular Endothelium. Responses to Injury*. New York—London, Plenum Press 1996.
- Delomenie C., Wautier-Pepin M.P., Chappey O., Wautier J.L.:** Modulation of human endothelial cell activation by antiproliferative cytokines: exploration of arachidonic acid and intracellular cytokine pathway as possible mechanisms of action. *Exp. Cell Res.*, 207, 1993, s. 122—130.
- del Pozo M.A., Sánchez-Matros P., Sánchez F.:** Cellular polarization induced by chemokines: a mechanism for leukocyte recruitment. *Immunol. Today*, 17, 1996, s. 127—131.
- Depre C.C., Fierain L., Hue L.:** Activation of nitric oxide synthase by ischaemia in the perfused heart. *Cardiovasc. Res.*, 33, 1997, s. 82—87.
- Douglas S.A., Meek T.D., Ohlstein E.H.:** Novel receptor antagonists welcome a new era in endothelin biology. *Trends Pharmacol. Sci.*, 15, 1994, s. 313—316.
- Downey G.P.:** Mechanisms of leukocyte motility and chemotaxis. *Curr. Opin. Immunol.*, 6, 1994, s. 113—124.
- Ewenstein B.M.:** Vascular biology of von Willebrand factor. S. 107—122. In: Born G.V.R., Schwartz C.J. (Eds.): *Vascular Endothelium*. Stuttgart—New York, Schattauer 1997.
- Ferenčík M.:** Molekulový a bunkový mechanizmus zápalovej reakcie. *Bratisl. lek. listy*, 96, 1995, s. 509—519.
- Ferenčík M., Štvrtinová V.:** Endogenous control and modulation of inflammation. *Folia Biol.*, 42, 1996, s. 47—55.
- Ferenčík M., Štvrtinová V., Bernadič M., Jakubovský J., Hulín I.:** Zápal—horúčka—bolesť. Bratislava, Slovart GTG—Slovak Academic Press 1997, 215 s.

- Ferro C.J., Webb D.J.:** Endothelial dysfunction and hypertension. *Drugs*, 53, 1997, Suppl. 1, s. 30–41.
- Fleming I., Bauersachs J., Busse R.:** Paracrine functions of the coronary vascular endothelium. *Mol. Cell. Biochem.*, 157, 1996, s. 137–145.
- Fostermann V., Schmidt H.H., Pollock H.H.W., Sheng, J.S., Mitchell H., Warner J.A., Nakane T.D., Murad F.:** Isoforms of nitric oxide synthase: Characterization and purification from different cell types. *Biochem. Pharmacol.*, 42, 1991, s. 1849–1857.
- Francis C.W., Marder V.J.:** Mechanisms of fibrinolysis. S. 1252–1260. In: Beutler E., Lichtman M.A., Collier B.S., Kips T.J. (Eds.): *Williams Hematology*, 5th ed. New York—St. Louis—London—Toronto 1995.
- Galdiero M., Delero G.C., Marcatili A.:** Cytokine and adhesion molecule expression in human monocytes and endothelial cells stimulated with bacterial heat shock proteins. *Infect. Immunity*, 65, 1997, s. 699–707.
- Gause W.C., Lu P.:** Cellular sources and regulation of cytokine production. S. 139–158. In: Snapper L.M. (Eds.): *Cytokine Regulation of Humoral Immunity*. Chichester—New York—Brisbane—Toronto—Singapore, John Wiley and Sons 1996.
- Girard J.-P., Springer T.A.:** High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol. Today*, 16, 1995, s. 449–457.
- Goerre S., Wenk M., Bärtsch P., Lüscher T.F., Nircomand S., Hohenhaus H., Oelz O., Reinhart W.H.:** Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high altitude. *Circulation*, 91, 1995, s. 359–364.
- Granger D.N., Kubes P.:** The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J. Leukoc. Biol.*, 55, 1994, s. 662–675.
- Haskard D.O.:** Pro-inflammatory adhesins. S. 145–154. In: Catravas J.D., Callow A.D., Ryan U.S. (Eds.): *Vascular Endothelium: Responses to injury*. New York—London, Plenum Press 1996.
- Hedrick J.A., Zlotnik A.:** Chemokines and lymphocyte biology. *Curr. Opin. Immunol.*, 8, 1996, s. 343–347.
- Heinecke J.W.:** Mechanisms of oxidative damage of low density lipoproteins in human atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 8, 1997, s. 268–274.
- Holvoet P., Collen D.:** Thrombosis and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 8, 1997, s. 320–328.
- Horváthová M.:** Adhezívne molekuly v interakciách leukocytov a endotelu. *Bratisl. lek. listy*, 96, 1995, s. 217–222.
- Huang P.L., Huang Z., Mashimo H., Bloch K.D., Moskowitz M.A., Bevan J.A., Fishman M.C.:** Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*, 377, 1995, s. 239–242.
- Hulín I. a spol.:** *Patofyziológia*. Bratislava, Slovak Academic Press 1998, 1079 s.
- Hynes R.O.:** Integrins: versatily, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell*, 69, 1992, s. 11–25.
- Jaffe E.C.:** Vascular function in hemostasis. S. 1261–1276. In: Beutler E., Lichtman M.A., Collier B.S., Kips T.J. (Eds.): *Williams Hematology*, 5th ed. New York—St. Louis—London—Toronto 1995.
- Jia L., Bonaventura C., Bonaventura J., Stamler J.S.:** S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature*, 380, 1996, s. 221–226.
- Jones S.A., Odonnell V.B., Wood J.D., Broughton J.P., Hughes E.J., Jones O.T.G.:** Expression of phagocyte NADPH oxidase components in human endothelial cells. *Amer. J. Physiol.*, 40, 1996, s. H1626–H1634.
- Kifor I., Dzau V.J.:** Endothelial renin-angiotensin pathway: Evidence for intracellular synthesis and secretion of angiotensins. *Circulat. Res.*, 60, 1987, s. 422–426.
- Kiowski W., Lüscher T.F., Linder L., Bühler F.R.:** Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor. *Circulation*, 83, 1991, s. 469–475.
- Kobayashi M., Shimada K., Ozawa T.:** Human recombinant interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha – mediated suppression of heparin-like compounds on cultured porcine aortic endothelial cells. *J. Cell. Physiol.*, 144, 1990, s. 383–391.
- Lüscher T.F., Noll G.:** Endothelial function as an end-point in interventional trials: Concept, methods and current data. *J. Hypertension*, 14, 1996, Suppl. 2, s. S111–S119.
- Lüscher T.F., Noll G.:** The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. S. 1–24. In: *The Endothelium in Cardiovascular Disease*. Berlin—Heidelberg—New York, Springer 1995.
- Maragoudakis M.E.:** Angiogenesis: an overview of regulation and potential clinical application. S. 157–165. In: Catravas J.D., Callow A.D., Ryan U.S. (Eds.): *Vascular Endothelium. Responses to Injury*. New York—London, Plenum Press 1996.
- Marcus A.J., Safier L.B., Hajjar K.A.:** Inhibition of platelet function by an aspirin-insensitive endothelial cell ADPase. Thromboregulation by endothelial cells. *J. clin. Invest.*, 88, 1991, s. 1690–1696.
- McEver R.P., Moore K.L., Cummings R.D.:** Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J. Biol. Chem.*, 270, 1995, s. 11 025–11 028.
- Mombouli J.-V., Vanhoutte P.M.:** Endothelium-derived hyperpolarizing factor(s): updating the unknown. *Trend Pharmacol. Sci.*, 18, 1997, s. 252–256.
- Moncada S., Vane V.R.:** Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.*, 30, 1979, s. 293–331.
- Murín J.:** Liečba akútneho infarktu myokardu. *Bratisl. lek. Listy*, 96, 1995, č. 2, s. 96–99.
- Murín J.:** Trombolytická liečba akútneho infarktu myokardu. *Liek. Bul.*, 2, 1993, č. 3, s. 1–2.
- Murín J., Kasper Jr.J., Bulas J., Uhliar R.:** Trombolytická liečba akútneho infarktu myokardu. *Bratisl. lek. Listy*, 94, 1993, č. 8, s. 405–409.
- Newton R.A., Thiel M., Hogg N.:** Signaling mechanisms and the activation of leukocyte integrins. *J. Leukoc. Biol.*, 61, 1997, s. 422–426.
- Palmer R.M., Ashton D.S., Moncada S.:** Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333, 1988, s. 664–666.
- Pepper M.S., Vassalli J.D., Montesano R., Orci L.:** Urokinase-type plasminogen activator is induced in migrating capillary endothelial cells. *J. Cell. Biol.*, 105, 1987, s. 2335–2341.
- Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S.:** An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 1990, s. 5193–5197.

- Rees D.D., Palmer R.M.J., Moncada S.:** Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 1989, s. 3375—3378.
- Risau W.:** Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386, 1997, s. 671—674.
- Rosales C., Juliano R.L.:** Signal transduction by cell adhesion receptors in leukocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 57, 1995, s. 189—198.
- Rosenberg R.D.:** Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Amer. J. Med.*, 87, 1989, s. 2s—16s.
- Sase K., Michel T.:** Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Trends cardiovasc. Med.*, 7, 1997, s. 28—37.
- Sawamura T., Kume N., Aoyama T., Moriwaki H., Hoshikawa H., Alba Y., Kita T., Masaki T.:** An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature*, 386, 1997, s. 73—77.
- Shepro D., Dunham B.:** Endothelial cell metabolism of biogenic amines. *Ann. Rev. Physiol.*, 44, 1986, s. 335—369.
- Shesely E.G., Maeda N., Kim H.S., Desai K. M., Krege J.H., Laubach V.E., Sherman P.A., Sessa W.C., Smithies O.:** Elevated blood pressure in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 93, 1996, s. 13 176—13 181.
- Shih G.C., Hajjar K.A.:** Plasminogen and plasminogen activator assembly on the human endothelial cell. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 202, 1993, s. 258—264.
- Schall T.J., Bacon K.B.:** Chemokines, leukocyte trafficking, and inflammation. *Curr. Opin. Immunol.*, 6, 1994, s. 865—873.
- Schnitzer J.E.:** The endothelial cell surface and caveolae in health and disease. S. 77—95. In: Born G.V.R., Schwartz J.C. (Eds.): *Vascular Endothelium*. Stuttgart—New York, Schatauer 1997.
- Sigal L.H., Ron Y.:** Immunology and Inflammation. New York—St. Louis—London—Paris—Toronto, McGraw-Hill Inc. 1994, 805 s.
- Simionescu N.:** Endothelial transport macromolecules: transcytosis and endocytosis. *Cell. Biol. Rev.*, 25, 1991, s. 5—80.
- Springer T.A.:** Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Ann. Rev. Physiol.*, 57, 1995, s. 827—872.
- Stamler J.S., Jaraki O., Osborne J., Simon D., Keaney J., Vita J., Singel D., Valeri C.R., Loscalzo J.:** Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 1992, s. 7674—7677.
- Sütsch G., Wenzel R., Kiowski W., Lüscher T. F.:** Endothelin and its role in vascular physiology/biology. S. 221—242. In: Born G.V.R., Schwartz J.C. (Eds.): *Vascular Endothelium*. Stuttgart—New York, Schatauer 1997.
- Šterzl J.:** Imunitní systém a jeho fyziologické funkce. Praha, Česká imunol. spol. 1993, 480 s.
- Štvrtinová V., Jakubovský J., Hulín I.:** Inflammation and Fever. Bratislava, Acad. Electronic Press 1995, 113 s. Internet: HTML format at URL = <http://www.savba.sk/logos/books/scientific/Inffever.html>.
- Štvrtinová, V.:** Vaskulitidy. Bratislava, Slovak Acad. Press 1998 — v tlači.
- Taichman N.S., Young S., Cruchley A.T., Taylor P., Paleolog E.:** Human neutrophils secrete vascular endothelial growth factor. *J. Leukoc. Biol.*, 62, 1997, s. 397—400.
- Varki A.:** Selectin ligands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 1994, s. 7390—7397.
- Webb D.J.:** Endothelin receptors cloned, endothelin converting enzyme characterized and pathophysiological roles for endothelin proposed. *Trends Pharmacol. Sci.*, 12, 1991, s. 43—46.
- Weigel G., Griesmacher A.A., Muller M.M.:** Regulation of eicosanoid release in human umbilical endothelial cells. *Thromb. Res.*, 62, 1991, s. 685—693.
- Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T.:** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332, 1988, s. 411—415.
- Yanagisawa M., Masaki T.:** Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends Pharmacol. Sci.*, 10, 1989, s. 374—378.
- Yang Z. H., van Segesser L., Bauer E., Stulz P., Turina M., Lüscher T.F.:** Different activation of the endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in the human internal mammary artery and saphenous vein. *Circulat. Res.*, 68, 1991, s. 52—60.

Do redakcie došlo 12.12.1997.