

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

³Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Funkcja śródbłonna u pacjentów z chorobami układu krążenia.

Część II: zaburzenia funkcji śródbłonna w nadciśnieniu tętniczym i chorobie wieńcowej

Endothelial function in patients with cardiovascular diseases.


Part II: endothelial dysfunction in patients with hypertension and coronary heart disease

Summary

At present it is thought that there may be the connection between subclinical inflammatory conditions and the incidence of hypertension. Up till now it has not been yet established clearly if the increased levels of inflammatory process markers result from primary inflammation promoting the development of atherosclerosis and hypertension or if this phenomenon is only secondary to the impairment of vascular wall in the course of hypertensive disease. It seems that endothelial dysfunction accompanying some inflammatory conditions may be an important clue in pathogeny of primary hypertension. Endothelial dysfunction takes an important part as well in the development as in the clinical evaluation of circulatory system diseases including hypertension and coronary heart disease and is related to increased risk of cardiac events. In some cases of genetically associated hypertension the endothelial dysfunction is primary to the development of hypertension which indicates that it may be the cause of hypertension. On the other hand hypertension itself regardless of its primary cause may impair the function of endothelium.

key words: endothelium, hypertension, coronary heart disease
Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 2, pages 147–152.

Adres do korespondencji: dr med. Rafał Poręba
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
tel.: (071) 784–25–20, faks: (071) 784–09–54
e-mail: sogoood@poczta.onet.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Dysfunkcja śródbłonna, występująca w chorobach układu krążenia, polega głównie na zaburzeniu równowagi między działaniem czynników rozszerzających i zwężających naczynia. Najczęściej spowodowana jest osłabieniem odpowiedzi naczyniorozszerzającej zależnej od tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), a także zmniejszeniem jego produkcji lub dostępności [1]. Upośledzenie śródbłonnopochodnego rozszerzania naczyń w zmienionych miażdżycowo tętnicach wieńcowych prowadzi do ich paradoksalnego zwężenia, które może wywołać spadek perfuzji mięśnia sercowego i jego niedokrwienie.

Dysfunkcja śródbłonna występuje w odpowiedzi na działanie czynników ryzyka chorób układu krążenia, zarówno poprzedzając rozwój miażdżycy, jak i promując ją we wczesnych i późnych etapach [2, 3]. Zmiany wczesne obejmują wzrost ekspresji cząsteczek adhezji, zwiększone wydzielanie chemokin, wzmożone przyleganie leukocytów, wzrost przepuszczalności komórek, nasilone utlenianie cholesterolu frakcji LDL, aktywację płytek, wzrost produkcji cytokin oraz proliferację i migrację komórek mięśni gładkich [4, 5]. W późniejszym okresie zaburzenie funkcji śródbłonna jest związane ze zmianą architektury blaszek miażdżycowych, sprzyja ich podatności na uszkodzenie i zwiększa prawdopodobieństwo pęknięcia [6, 7].

Ponadto obecnie przyjmuje się, że może istnieć związek między występowaniem subklinicznych

stanów zapalnych a zachorowalnością na nadciśnienie tętnicze [8] oraz aktywacją i rozwojem miażdżycy. Jak do tej pory nie ustalono jednoznacznie, czy zwiększone wartości wskaźników procesu zapalnego są wynikiem pierwotnego zakażenia, które prowadzi do przyspieszonego rozwoju miażdżycy, czy też mają one charakter wtórny do uszkodzenia ściany naczyniowej w przebiegu choroby nadciśnieniowej [9]. Wydaje się, że towarzyszące stanom zapalnym uszkodzenie śródbłonna może stanowić ważne ogniwo w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Obecność zwężenia i stanu zapalnego w zmienionych miażdżycowo naczyniach może prowadzić do rozwoju ostrych zespołów wieńcowych — niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca [10–15].

W niektórych przypadkach genetycznie uwarunkowanego nadciśnienia tętniczego upośledzenie czynności śródbłonna wyprzedza rozwój nadciśnienia, co wskazuje, że jego pierwotną przyczyną może być dysfunkcja śródbłonna [16]. Z kolei nadciśnienie tętnicze samo w sobie, bez względu na jego pierwotną przyczynę, może wtórnie upośledzać czynność śródbłonna [9].

Znaczenie endoteliny 1

Endotelina 1 (ET-1), obok angiotensyny II, jest jedną z najsilniejszych substancji o działaniu naczyniozwężającym [17, 18]. Wykazano, że ET-1 już w niewielkich stężeniach potęguje działanie innych czynników o aktywności naczyniozwężającej. Odgrywa ona znaczącą rolę w powstawaniu zmian miażdżycowych oraz rozwoju chorób układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne, choroba niedokrwienna serca i niewydolność krążenia [18]. Znany jest wpływ ET-1 na funkcję nerek oraz gospodarkę wodno-elektrolitową organizmu, co również wpływa na wysokość ciśnienia tętniczego. Ponadto mechanizm działania endoteliny w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym może przemawiać za ich udziałem w patogenezie nadciśnienia tętniczego [19]. Zwiększone wytwarzanie ET-1 może być spowodowane obniżaniem stężenia sodu oraz zwiększoną produkcją katecholamin [20]. Powyższe spostrzeżenia wskazują na występowanie zależności między układem endoteliny a układem współczulnym oraz gospodarką wodno-elektrolitową organizmu. Wiadomo również, że czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak palenie tytoniu, cukrzyca oraz hiperlipidemia, są związane z aktywacją parakrynnego układu endoteliny w naczyniach krwionośnych.

Znaczenie ET-1 w patogenezie nadciśnienia tętniczego nie jest do końca poznane. W badaniach

przeprowadzonych u osób zdrowych wykazano, że regulacja ciśnienia tętniczego jest związana z układem endoteliny. Po zastosowaniu substancji blokujących receptory ET_A/ET_B dochodziło do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego [21–23]. W badaniach eksperymentalnych wykazywano, że substancje blokujące receptor ET_A (przedstawicielem tej grupy jest bosentan) mogą skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze i w przyszłości być może zostaną zaliczone do leków pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego [24–26]. Bosentan, nioselektywny antagonistą ET-1, podawany przez cztery tygodnie w dawce 0,5 g/d., był stosunkowo dobrze tolerowany oraz wykazywał skuteczność porównywalną do enalaprylu w dawce 20 mg/d. [26]. U badanych dochodziło do osłabienia naczyniozwężającej odpowiedzi neurohormonalnej [27].

Przypuszcza się, że istnieje związek ET-1 zwłaszcza z nadciśnieniem tętniczym sodozależnym [28]. W małych tętniczkach oporowych u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, o stopniu umiarkowanym lub ciężkim, wykazywano wzrost stężenia ET-1 i zwiększoną ekspresję receptora ET_A [29, 30]. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym sodowrażliwym charakteryzują się zwykle niską aktywnością reninową osocza, podwyższonym stężeniem ET-1 oraz insulinoopornością [31]. Podwyższone stężenia ET-1 w osoczu stwierdzano częściej u chorych rasy czarnej oraz w przypadku ciężkich postaci nadciśnienia tętniczego [32].

Istnieją także doniesienia wskazujące, że u osób z nadciśnieniem tętniczym stężenia ET-1 w osoczu są zwykle prawidłowe [33–35]. W takich przypadkach dysfunkcja śródbłonna związana jest ze wzrostem ekspresji ET-1 w naczyniach krwionośnych oraz w sercu [36]. Początkowo jest to zjawisko korzystne, ponieważ ET-1 działając mitogenicznie prowadzi do pogrubienia ściany naczyń krwionośnych i tym samym zmniejsza wpływ działania sił ścinających. Jednak po pewnym czasie zjawisko to staje się niekorzystne, co wiąże się z nie tylko z jej działaniem naczyniozwężającym, ale też przerostem i rozrostem komórek, co wykazywano w warunkach hodowli komórkowych [37].

U badanych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, których rodzice chorowali na nadciśnienie, wykazywano podwyższone stężenia ET-1 w osoczu w odpowiedzi na stres. Obecnie przyjmuje się, że dysfunkcja śródbłonna jest genetycznie zaprogramowana u tych chorych już we wczesnych okresach poprzedzających rozwój nadciśnienia tętniczego [38]. W innych badaniach oceniano ekspresję mRNA dla preproendoteliny 1 w małych tętniczkach. Okazało się, że o ile u chorych z nadciśnie-

niem tętnicznym łagodnym były to wartości podobne jak u zdrowych osób, to u chorych z nadciśnieniem o stopniu umiarkowanym i ciężkim ekspresja w śródbłonku małych naczyń była istotnie wyższa [35]. Zwiększone wytwarzanie ET-1 może prowadzić do hipertroficznego remodelingu małych tętniczek, a tym samym do podwyższenia wartości ciśnienia tętniczego [23]. Ostateczna rola i miejsce endoteliny w patogenezie nadciśnienia tętniczego nie są do końca poznane.

U pacjentów ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca oraz w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych stwierdzano podwyższone stężenia ET-1 we krwi [39]. Szczególnie podwyższone stężenie ET-1 stwierdzano w ostrej fazie zawału serca, zwłaszcza przy współistniejących objawach niewydolności krążenia [40]. W badaniach na zwierzętach wykazano bezpośrednio, inotropowo dodatnie działanie ET-1 na mięsień sercowy. Endotelina 1 syntezowana lokalnie, wykazując działanie auto- i parakrynnie, może powodować przerost mięśnia sercowego [41].

Mimo znajomości wielu faktów związanych z działaniem ET-1 wciąż brakuje pełnej wiedzy na temat jej fizjologicznej roli oraz szczegółów dotyczących mechanizmów działania [18].

Cząsteczki adhezyjne w zaburzeniach funkcji śródbłonka

Stężenia cząsteczek adhezyjnych we krwi są uznanymi wskaźnikami funkcji śródbłonka. Zwiększone stężenia cząsteczek adhezyjnych występują u pacjentów obciążonych licznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia i często pozwalają przewidzieć przebieg tych chorób [4]. Wykazano, że u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym bez powikłań narządowych występują podwyższone stężenia rozpuszczalnej cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (sICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*), ET-1 i czynnika von Willebranda. Skutecznie prowadzona terapia nadciśnienia tętniczego obniża również stężenia badanych wskaźników funkcji śródbłonka [42–43].

U zwierząt doświadczalnych ekspresja molekuł adhezyjnych, a zwłaszcza cząsteczek adhezyjnych komórek naczyń (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*), stymulowana jest przez hipercholesterolemię [44–46]. Utlenione cząsteczki cholesterolu frakcji LDL oraz cytokiny prozapalne indukują ekspresję VCAM-1 poprzez zwiększanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Działanie to może być osłabiane przez substancje o działaniu antyoksydacyjnym [46].

Białka ostrej fazy jako wykładnik procesów zapalnych w chorobach układu krążenia

Białka ostrej fazy traktowane są jako wykładniki toczącego się procesu zapalnego, w tym również lokalnej reakcji zapalnej w śródbłonku [47–49]. Praktyczne zastosowanie mają:

- białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*);
- fibrynogen;
- amyloid A.

Białka ostrej fazy mogą być silnymi, niezależnymi wskaźnikami nie tylko upośledzonej funkcji śródbłonka, ale również niewydolności serca, udaru mózgu, chorób tętnic obwodowych oraz ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród osób bez objawów choroby serca lub naczyń [48]. Białka ostrej fazy powodują wzrost syntezy cząsteczek adhezyjnych i nasilają wydzielanie białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*), ułatwiając wychwytywanie cholesterolu frakcji LDL przez makrofagi [48, 50].

Wpływ dysfunkcji śródbłonka na metabolizm tlenu azotu

Tlenek azotu osłabia działanie angiotensyny II, wpływając na napięcie ściany naczyniowej, wzrost komórek oraz nerkowe wydzielanie sodu. Uczestniczy także w regulowaniu syntezy konwertazy angiotensyny oraz receptora 1 dla angiotensyny II. Z kolei angiotensyna II zmniejsza biodostępność tlenu azotu poprzez promowanie stresu oksydacyjnego [51].

Dysfunkcja śródbłonka u chorych na nadciśnienie tętnicze może się wiązać z upośledzeniem metabolizmu NO z powodu wzrostu stężenia ADMA — endogenego inhibitora eNOS (ADMA, *asymmetric dimethylarginine*) [52, 53]. Zahamowanie produkcji i wydzielania NO przez metylową pochodną argininy (L-NG-metyloarginina) powoduje wzrost ciśnienia tętniczego, zmniejszenie przepływu wieńcowego oraz prowadzi do przerostu warstwy środkowej naczyń krwionośnych. Inną z przyczyn upośledzonego wytwarzania NO może być niedobór kofaktorów NOS-3, na przykład tetrahydrobiopteryny, co wiąże się z niedoborem kwasu foliowego [54, 55]. Ponadto zaburzenie wydzielania może być związane z deficytem substratu dla syntazy tlenu azotu — L-argininy. Wiadomo również, że upośledzony metabolizm NO odgrywa znaczącą rolę w rozwoju dysfunkcji lewej komory serca u chorych na nadciśnienie tętnicze, co wykazano, stosując dożylny wlew L-nitroargininy (inny inhibitor eNOS) [56].

Inne czynniki wpływające na zaburzenie funkcji śródbłonna

Do rozwoju miażdżycy, poprzez zaburzenie funkcji śródbłonna, oprócz czynników naczyniozwiązujących, przyczyniają się: podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, małe, gęste oraz utlenione cząsteczki cholesterolu frakcji LDL, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, podwyższone stężenie lipoproteiny A i homocysteiny, nadciśnienie tętnicze, starzenie się i okres przekwitania, zapalenie naczyń, stan przedrzucawkowy, zespół metaboliczny, cukrzyca, czynne i bierne palenie tytoniu, choroba Kawasaki, choroba Chagasa, zakażenia, depresja, brak aktywności fizycznej, otyłość, niewydolność nerek, zastoinowa niewydolność krążenia oraz przerost mięśnia lewej komory [57, 58].

Zależność między dysfunkcją śródbłonna a geometrią lewej komory serca

Sung i wsp. [59] oceniali pacjentów z nieleczonym dotąd łagodnym nadciśnieniem tętniczym, bez innych poważnych chorób współistniejących. W przeprowadzonym badaniu oznaczano masę lewej komory za pomocą rezonansu magnetycznego oraz określano metodami ultrasonograficznymi zależne od przepływu rozszerzenie naczynia, kontrolowane przez śródbłonek (FMD, *flow-mediated dilation*). Upośledzenie FMD tętnicy ramiennej było niezależnie związane z masą lewej komory serca u osób, u których nie rozwinął się jeszcze przerost lewej komory. W przypadku chorych na nadciśnienie tętnicze zmiany geometrii lewej komory mogą iść w parze ze zmianami strukturalnymi w tętnicach szyjnych oraz w małych tętnicach podskórnych. Przerost lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*) może się wiązać z dysfunkcją śródbłonna. W badaniach Muiesana i wsp. [60] oznaczano FMD w powiązaniu ze strukturalnymi zmianami geometrii lewej komory, będącymi następstwem choroby nadciśnieniowej. Metodą echokardiografii badano wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI, *left ventricular mass index*) oraz relatywną grubość ściany (RWT, *relative wall thickness*). W pulsacyjnym badaniu dopplerowskim określano prędkość przepływu w tętnicy ramiennej. W przeprowadzonych badaniach wykazano obniżone wartości FMD u chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z grupą zdrowych osób. Nie wykazano związku między zależnym od przepływu rozszerzeniem naczynia kontrolowanym przez śródbłonek a wskaźnikiem masy lewej komory serca oraz rela-

tywną grubością ściany. W przeprowadzonych badaniach nie wykazano zależności między dysfunkcją śródbłonna a zmianą geometrii lewej komory serca u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Podsumowanie

W miarę postępu badań stwierdza się coraz większe znaczenie śródbłonna w schorzeniach układu krążenia. Wydzielane przez śródbłonek substancje mogą wywoływać, przyspieszać lub wręcz przeciwnie — hamować rozwój nadciśnienia tętniczego czy miażdżycy naczyń (z chorobą niedokrwienną serca włącznie). Obecnie poszukuje się czynników mogących korzystnie modyfikować rozwój tych chorób, wpływając na funkcję śródbłonna. Jednak wciąż wielu mechanizmów nie poznano do końca, przez co trudno jest kontrolować ich przebieg.

Streszczenie

Obecnie przyjmuje się, że może istnieć związek między występowaniem subklinicznych stanów zapalnych a zachorowalnością na nadciśnienie tętnicze. Jak do tej pory nie ustalono jednoznacznie, czy zwiększone wartości wskaźników procesu zapalnego są wynikiem pierwotnego zakażenia, które prowadzi do przyspieszonego rozwoju miażdżycy i nadciśnienia tętniczego, czy też mają one charakter wtórny do uszkodzenia ściany naczyniowej w przebiegu choroby nadciśnieniowej. Wydaje się, że towarzyszące stanom zapalnym uszkodzenie śródbłonna może stanowić ważne ogniwo w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Dysfunkcja śródbłonna ma znaczący udział zarówno w patogenezie, jak i w przebiegu klinicznym chorób układu krążenia, w tym nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych. W niektórych przypadkach genetycznie uwarunkowanego nadciśnienia tętniczego upośledzenie czynności śródbłonna wyprzedza rozwój nadciśnienia, co wskazuje, że dysfunkcja śródbłonna może być jego pierwotną przyczyną. Z kolei nadciśnienie tętnicze samo w sobie, bez względu na jego pierwotną przyczynę, może wtórnie upośledzać czynność śródbłonna.

słowa kluczowe: śródbłonek, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca

Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 2, strony 147–152.

Piśmiennictwo

1. Verma S., Arikawa E., Lee S., Dumont A.S., Yao L., McNeill J.H. Exaggerated coronary reactivity to endothelin-1 in diabetes: reversal with bosentan. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 80: 980–986.
2. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1999; 31: 23–37.
3. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1983–1992.
4. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am. Heart J.* 1999; 138: 419–420.
5. Schiffrin E.L. Canadian Institutes of Health Research Multidisciplinary Research Group on Hypertension: Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 115S–122S.
6. Francis R.B. Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function. Marckel Dekker, New York 1992.
7. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002; 32: 274–277.
8. Portaluppi F., Boari B., Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 1695–1698.
9. Li J.J., Fang C.H., Hui R.T. Is hypertension an inflammatory disease? *Med. Hypotheses* 2005; 64: 236–240.
10. Chung N.A., Lydakis C., Belgore F., Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Lip G.Y. Angiogenesis, thrombogenesis, endothelial dysfunction and angiographic severity of coronary artery disease. *Heart* 2003; 89: 1411–1415.
11. Cosentino F., Volpe M. Hypertension, stroke, and endothelium. *Curr. Hypertens. Rep.* 2005; 7: 68–71.
12. Libby P., Ridker P.M. Novel inflammatory markers of coronary risk. *Circulation* 1999; 100: 1148–1150.
13. Sambola A., Fuster V., Badimon J. Role of coronary risk factors in blood thrombogenicity and acute coronary syndromes. *Rev. Esp. Cardiol.* 2003; 56: 1001–1009.
14. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
15. Valgimigli M., Merli E., Malagutti P. i wsp. Endothelial dysfunction in acute and chronic coronary syndromes: evidence for a pathogenetic role of oxidative stress. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; 420: 255–261.
16. Frossard P.M., Gupta A., Pravica V., Perrey C., Hutchinson I.V., Lukic M.L. A study of five human cytokine genes in human essential hypertension. *Mol. Immunol.* 2002; 38: 969–976.
17. Januszewicz A., Łapiński M., Symonides B. i wsp. Elevated endothelin-1 plasma concentration in patients with essential hypertension. *J. Cardiovasc. Risk* 1994; 1: 81–85.
18. Sitkiewicz D. Parakryny układ endotelin. *Patofizjologia i znaczenie kliniczne*. W: Januszewicz A. (red.). *Nadciśnienie Tętnnicze*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
19. Gulati A., Rebello S., Kumar A. Role of sympathetic nervous system in cardiovascular effects of centrally administered endothelin-1 in rats. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: 1177–1186.
20. Eljovich F., Laffer C.L., Gavras H., Bresnahan M.R., Schiffrin E.L. Regulation of plasma endothelin by salt in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1075.
21. Haynes W.G., Ferro C.J., O’Kane K.P.J., Somerville D., Lomax C.C., Webb D.J. Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation* 1996; 93: 1860–1870.
22. Touyz R.M., Schiffrin E.L. Role of endothelin in human hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 81: 533–541.
23. Schiffrin E.L. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 83–89.
24. Halcox J.P., Nour K.R., Zalos G., Quyyumi A.A. Coronary vasodilatation and improvement in endothelial dysfunction with endothelin ET(A) receptor blockade. *Circ. Res.* 2001; 89: 969–976.
25. Halcox J.P., Quyyumi A.A. Coronary vascular endothelial function and myocardial ischemia: why should we worry about endothelial dysfunction? *Coron. Artery Dis.* 2001; 12: 475–484.
26. Krum H., Viskoper R.J., Lacourciere Y. i wsp. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension: Bosentan Hypertension Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 784–790.
27. Verhaar M.C., Strachan F.E., Newby D.E. i wsp. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. *Circulation* 1998; 97: 752–756.
28. Cardillo C., Campia U., Iantorno M., Panza J.A. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 36–40.
29. McEniery C.M., Qasem A., Schmitt M., Avolio A.P., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1975–1981.
30. Schiffrin E.L., Deng L.Y., Sventek P., Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15: 57–63.
31. Schiffrin E.L., Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 303–308.
32. Ergul S., Parish D.C., Puett D., Ergul A. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 652–655.
33. Davenport A.P., Ashby M.J., Easton P. i wsp. A sensitive radioimmunoassay measuring endothelin-like immunoreactivity in human plasma: comparison of levels in patients with essential hypertension and normotensive control subjects. *Clin. Sci.* 1990; 78: 261–264.
34. Kohno M., Yasumari K., Murakawa K. i wsp. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am. J. Med.* 1990; 88: 614–618.
35. Schiffrin E.L., Deng L.Y., Sventek P., Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in endothelium of resistance arteries in severe human essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15: 57–63.
36. Hishikawa K., Nakaki T., Marumo T., Suzuki H., Kato R., Saruta T. Pressure enhances endothelin-1 release from cultured human endothelial cells. *Hypertension* 1995; 25: 449–452.
37. Soop A., Albert J., Weitzberg E., Bengtsson A., Lundberg J.O., Sollevi A. Complement activation, endothelin-1 and neuropeptide Y in relation to the cardiovascular response to endotoxin-induced systemic inflammation in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004; 48: 74–81.
38. Noll G., Wenzel R.R., Schneider M. i wsp. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation* 1996; 93: 866–869.
39. Kramer B.K., Ittner K.P., Beyer M.E., Hoffmeister H.M., Riegger G.A. Circulatory and myocardial effects of endothelin. *J. Mol. Med.* 1997; 75: 886–890.

40. Toyo-oka T., Aizawa T., Suzuki N. i wsp. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *Circulation* 1991; 82: 476–483.
41. Ito H. Endothelins and cardiac hypertrophy. *Life Sci.* 1997; 61: 585–593.
42. Hlubočka Z., Umnerova V., Heller S. i wsp. Is mild essential hypertension without obvious organ complications and risk factors associated with increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction? Effect of ACE inhibitor therapy. *Vnitr. Lek.* 2002; 48: 718–723.
43. Hlubočka Z., Umnerova V., Heller S. i wsp. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 557–562.
44. Cybulsky M.I., Gimbrone M.A. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788–791.
45. Li H., Cybulsky M.I., Gimbrone M.A., Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 197–204.
46. Marui N., Offerman M.K., Swerlick R. i wsp. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1866–1874.
47. Mezaki T., Matsubara T., Hori T. i wsp. Plasma levels of soluble thrombomodulin, C-reactive protein, and serum amyloid A protein in the atherosclerotic coronary circulation. *Jpn. Heart J.* 2003; 44: 601–612.
48. Ridker P.M. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2135–2137.
49. Yeh E.T., Anderson H.V., Pasceri V., Willerson J.T. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation* 2001; 104: 974–975.
50. 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.
51. Zhou M.S., Schulman I.H., Raij L. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin. Nephrol.* 2004; 24: 366–378.
52. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. i wsp. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 18: 1842–1847.
53. Kelm M. The L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2003; 5: 80–86.
54. Hong H.J., Hsiao G., Cheng T.H., Yen M.H. Supplementation with tetrahydrobiopterin suppresses the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 38: 1044–1048.
55. Werner E.R., Werner-Felmayer G., Mayer B. Tetrahydrobiopterin, cytokines, and nitric oxide synthesis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998; 219: 171–182.
56. Haynes W.G., Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J. L-NMMA increases blood pressure in man. *Lancet* 1993; 342: 931–932.
57. Albert M.A., Rifai N., Ridker P.M. Plasma levels of cystatin-C and mannose binding protein are not associated with risk of developing systemic atherosclerosis. *Vasc. Med.* 2001; 6: 145–149.
58. McDermott D.H., Halcox J.P., Schenke W.H. i wsp. Association between polymorphism in the chemokine receptor CX3CR1 and coronaryvascular endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Circ. Res.* 2001; 89: 401–407.
59. Sung J., Ouyang P., Bacher A.C. i wsp. Peripheral endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation is associated with left ventricular mass in older persons with hypertension. *Am. Heart J.* 2002; 144: 39–44.
60. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C. i wsp. Flow-mediated dilatation of the brachial artery and left ventricular geometry in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2001; 19: 641–647.