

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
²Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Białymstoku

CD146 — nowa cząsteczka adhezyjna a markery funkcji śródbłonna u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

CD146 — a novel adhesion molecule, and other markers of endothelial function in patients with essential hypertension

Summary

Background Hypertension is associated with hemostatic abnormalities and endothelial dysfunction. A new adhesion molecule CD146 is localized on the endothelial cell junction. Impairment of fibrinolytic system is thought, as one of factors playing a role in development of thrombotic complications. **Aim:** CD146 concentration in patients with essential hypertension in relation to blood pressure. Additionally, we evaluated other markers of endothelial cell injury (vWF) and thrombomodulin.

Material and methods 72 patients with essential hypertension (27 untreated, 13 treated with ACEI-enalapril, 32 β -blocker, betaxolol) and 23 healthy volunteers. In every hypertensive patients ABPM and echocardiography was performed. **Results** In all hypertensive patients markers of endothelial injury — TM, vWF and CD 146 were significantly higher than in healthy volunteers. In ACEI-treated patients a significantly higher vWF was observed over healthy volunteers and β -blocker-treated patients. CD146 was the highest in untreated hypertensives, it was significantly higher than in healthy volunteers and ACEI-treated patients. All hypertensives did not differ in respect to age, creatinine clearance, BMI, fibrinogen, D-dimers, glucose, lipids, echocardiographic findings. In β -blocker treated patients DBP and SBP were lower than in ACEI-treated patients. CD146 correlated with vWF and TM in untreated hypertensives, but only with TM in both groups of treated hypertensives.

Conclusions Elevated CD146 concentration, enhanced thrombin generation and endothelial dysfunction in hypertensive patients may contribute to the hypofibrinolysis and atherosclerosis progression in this population. Differences in studied parameters may be due to small sample size, monotherapy and different affect of studied drugs on serum glucose, ejection fraction, triglycerides.

key words: CD146, von Willebrand factor, thrombomodulin, endothelium, essential hypertension
Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 6, pages 419–423.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze należy do najbardziej rozpowszechnionych schorzeń układu krążenia w Polsce oraz większości krajów współczesnego świata. Jest jednocześnie jednym z najważniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Coraz więcej dowodów wskazuje na istotną rolę dysfunkcji śródbłonna w rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań narządowych [1–3]. Dysfunkcja śródbłonna może odgrywać istotną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego, a podwyższone wartości ciśnienia mogą przyczynić się do dalszego upośledzenia jego funkcji. Powstające błędne koło jest dodatkowo nakręcanie przez współwystępowanie innych czynników, na przykład palenia tytoniu, hiperlipidemii, otyłości i cukrzycy (te czynniki również wpływają na dysfunkcję śródbłonna). Dysfunkcja śródbłonna ma niekorzystne znaczenie rokownicze zarówno u pacjentów

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jolanta Małyszko
Klinika Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15–287 Białystok
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl



Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851

z chorobą wieńcową, jak i nadciśnieniem tętniczym [4]. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagają stosowania leków obniżających ciśnienie praktycznie do końca życia. Często w terapii stosuje się kombinacje wielu leków. Dlatego tak ważne jest stosowanie leków o możliwie jak najkorzystniejszym wpływie na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego — dotyczy to również wpływu na dysfunkcję śródbłonna [5].

CD146 jest nową cząsteczką adhezyjną zlokalizowaną na złączu komórek śródbłonna. Znajduje się ona na wszystkich komórkach śródbłonna niezależnie od położenia anatomicznego czy wielkości naczynia [6, 7]. Ponadto wzrost stężenia CD146 obserwuje się w komórkach HUVEC poddanych działaniu prozapalnych cytokin [7], co sugeruje aktywację komórek śródbłonna. Bardin i wsp. [8] opisali wzrost stężenia CD146 w różnych patologiach związanych z uszkodzeniem śródbłonna. W badaniach własnych opisano podwyższone stężenie CD146 w przewlekłej niewydolności nerek, u chorych dializowanych czy po zabiegu transplantacji nerki [9–12].

Celem pracy była ocena stężenia CD146 w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. Podjęto także próbę analizy związku pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a uszkodzeniem śródbłonna (pomiar stężenia czynnika von Willebranda [vWF] i trombosmoduliny) w odniesieniu do stanu klinicznego pacjentów i stosowanej przez nich terapii hipotensyjnej.

Material i metody

Badaniem objęto 72 chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Do chwili badania 27 chorych nie było poddanych terapii hipotensyjnej, 13 chorych otrzymywało lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (enalapril w dawce 2×10 mg), a 32 z grupy β -adrenolityków (betaksolol 10 mg) oraz 23 zdrowych ochotników. Czas trwania nadciśnienia we wszystkich badanych grupach był podobny i wynosił średnio 36 miesięcy, zaś czas terapii hipotensyjnej wynosił średnio 12 miesięcy. Kryteriami wykluczenia z badania były: istniejąca cukrzyca, zaburzenia

funkcji wątroby, cechy aktywnego procesu zapalnego, choroba nowotworowa czynna lub w wywiadzie, istnienie wad serca warunkujących rozwój nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca, palenie tytoniu. Wszystkie badania wykonano przy użyciu komercyjnie produkowanych zestawów immunoenzymatycznych. Stężenie antygenu CD146 oznaczano przy użyciu zestawu immunoenzymatycznego CD146 firmy Biocytex, Marseille, Francja. Stężenie TM oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) za pomocą zestawu IMUBIND® Thrombosmodulin ELISA Kit firmy American Diagnostica, Stany Zjednoczone. Aktywność vWF wykonano, wykorzystując zestaw IMUBID® vWF ACTIVITY Elisa American Diagnostica, Stany Zjednoczone.

Pozostałe parametry, takie jak: morfologia krwi obwodowej, stężenie kreatyniny, albuminy, białka całkowitego, glikemia na czczo, gospodarkę lipidową oznaczano przy użyciu standardowych metod laboratoryjnych.

U każdego chorego wykonywano badanie echokardiograficzne, 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego metodą Holtera oraz ocenę dna oka (u wszystkich badanych osób były to zmiany o typie *angiopathia hypertonica retinae I/II°*).

Uzyskane dane wyrażono za pomocą średnich z odchyleniami standardowymi, a analizę statystyczną wykonano, wykorzystując program komputerowy Statistica 6,0 PL dla Windows. W celu oceny istotności statystycznej stosowano testy nieparametryczne dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny lub parametryczne dla zmiennych o rozkładzie normalnym. Korelacje oceniano metodą Pearsona lub Spearmana. Za istotne statystycznie uznawano $p < 0,05$.

Wyniki

U chorych z nadciśnieniem tętniczym stężenia CD146, vWF i trombosmoduliny były istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (tab. I). W grupie leczonej enalaprilem stężenie vWF było wyższe niż w grupie nieleczonej i leczonej betaksololem. Nie było istot-

Tabela I. Oceniane parametry układu hemostazy u chorych z nadciśnieniem tętniczym (średnia \pm SD)

Table I. Homeostatic parameters assessed in hypertensive patients (mean \pm SD)

	Grupa kontrolna	Bez terapii	Inhibitor ACE	Beta-adrenolityk
vWF (%)	85,92 \pm 7,87	80,72 \pm 19,57	92,55 \pm 16,74	78,77 \pm 19,72
TM [ng/ml]	3,14 \pm 1,31	5,04 \pm 5,60***	5,82 \pm 5,82***	5,74 \pm 4,49***
CD146 [ng/dl]	287,81 \pm 89,53	393,68 \pm 92,76**#	324,83 \pm 171,15	376,31 \pm 115,11**#

p < 0,01; *p < 0,001 vs. grupa kontrolna; #p < 0,05 inhibitor ACE vs. chorzy nieleczeni lub vs. β -adrenolityk

Tabela II. Podstawowe parametry kliniczne i laboratoryjne grup badanych (średnia \pm SD)**Table II.** Basic clinical and laboratory parameters in the study groups (mean \pm SD)

	Grupa kontrolna	Bez terapii	Inhibitor ACE	Beta-adrenolityk	Wartość p
Wiek (lata)	37,1 \pm 8,5	37,2 \pm 13,4	44,7 \pm 15,0	38,1 \pm 13,7	NS
Najniższe SBP [mm Hg]	105,6 \pm 5,9	120,0 \pm 15,9 $\wedge \wedge \wedge$	110,0 \pm 11,5 \wedge	107,3 \pm 14,6	NS
Najniższe DBP [mm Hg]	69,7 \pm 8,7	80,6 \pm 13,3 $\wedge \wedge$	67,7 \pm 9,3	70,8 \pm 13,6	NS
Najwyższe SBP [mm Hg]	125,9 \pm 11,8	165,8 \pm 14,0 $\wedge \wedge \wedge$	160,0 \pm 35,9 $\wedge \wedge \wedge$	148,3 \pm 21,4 $\wedge \wedge$	*####+
Najwyższe DBP [mm Hg]	82,9 \pm 12,6	103,0 \pm 9,6 $\wedge \wedge \wedge$	100,8 \pm 15,0 $\wedge \wedge \wedge$	95,9 \pm 14,4 $\wedge \wedge$	+
Liczba leukocytów [tys./ μ l]	5,8 \pm 1,9	5,9 \pm 1,6	6,4 \pm 1,9	6,7 \pm 1,2	NS
Hemoglobina [g/l]	14,8 \pm 2,19	15,1 \pm 1,4	14,5 \pm 1,4	14,5 \pm 1,6	NS
Liczba płytek krwi [tys./ μ l]	225 \pm 61	227 \pm 58,5	235 \pm 41,8	235,9 \pm 59,0	NS
Białko całkowite [g/dl]	6,9 \pm 0,7	7,4 \pm 0,5	7,1 \pm 0,6	7,3 \pm 0,5	NS
Albumina [g/dl]	4,4 \pm 9,3	4,6 \pm 0,3	4,4 \pm 0,6	4,6 \pm 0,4	***###
Kreatynina [mg/dl]	0,8 \pm 0,3	0,9 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	0,9 \pm 0,2	NS
Glikemia na czczo [mg/dl]	89,5 \pm 8,54	90,4 \pm 7,7	95,9 \pm 7,9	94,0 \pm 12,3	+
Cholesterol całkowity [mg/dl]	189,6 \pm 38,6	192,8 \pm 45,4	203,8 \pm 40,4 \wedge	195,2 \pm 33,8	NS
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	110,7 \pm 37,5	114,8 \pm 37,0	126,8 \pm 34,3 \wedge	121,1 \pm 25,8	NS
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	54,8 \pm 14,9	54,6 \pm 14,1	52,0 \pm 13,2	53,7 \pm 14,9	NS
Triglicerydy [mg/dl]	115,4 \pm 58,3	125,7 \pm 68,2	121,7 \pm 52,8	162,7 \pm 123,4 $\wedge \wedge$	*+
Badanie echokardiograficzne					
Lewa komora [mm]	bd	46,9 \pm 5,9	48,3 \pm 3,6	45,8 \pm 5,0	NS
Lewy przedsionek [mm]	bd	36,3 \pm 4,5	38,8 \pm 3,1	36,4 \pm 4,1	NS
Prawa komora [mm]	bd	26,7 \pm 3,6	26,8 \pm 3,3	25,1 \pm 2,6	NS
Przegroda międzykomorowa [mm]	bd	11,7 \pm 5,1	10,5 \pm 3,7	11,4 \pm 2,9	+
Tyłna ściana lewej komory [mm]	bd	10,0 \pm 1,4	10,9 \pm 1,6	10,3 \pm 1,1	NS
Fracja wyrzutowa (%)	bd	62,3 \pm 3,8	60,0 \pm 8,4	59,3 \pm 10,7	#+++

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; NS — nieistotne statystycznie; bd — brak danych; vs. grupa kontrolna: \wedge p < 0,05, $\wedge \wedge$ p < 0,01, $\wedge \wedge \wedge$ p < 0,001; inhibitor ACE vs. β -adrenolityk: *p < 0,05, ***p < 0,0001; chorzy nieleczeni vs. inhibitor ACE: #p < 0,05, ###p < 0,001; chorzy nieleczeni vs. β -adrenolityk: +p < 0,05, +++p < 0,0001

nych różnic w 3 grupach chorych z nadciśnieniem co do wieku, stężenia kreatyniny, fibrynogenu i D-dimera (tab. II). W grupie leczonej betaksololem stężenie triglicerydów było istotnie wyższe niż w pozostałych grupach, podobnie jak frakcja wyrzutowa.

W całej badanej grupie zaobserwowano następujące korelacje między stężeniem antygeny CD146 a stężeniem kreatyniny (r = 0,29, p < 0,05), liczbą białych krwinek (r = -0,41, p < 0,001), stężeniem hemoglobiny (r = 0,28, p < 0,05), cholesterolu (r = 0,32, p < 0,01), cholesterolu frakcji LDL (r = 0,41, p = 0,01), vWF (r = 0,22, p < 0,05) i trombomoduliny (r = 0,23, p < 0,05).

W grupie leczonej enalapilem zaobserwowano następujące korelacje między CD146 a liczbą płytek krwi (r = 0,55, p < 0,05), stężeniem cholesterolu frakcji LDL (r = 0,58, p < 0,05) i stężeniem trombomoduliny (r = 0,57, p < 0,05), w grupie leczonej betaksololem CD146 korelowało ze stężeniem hemoglobiny (r = 0,46, p < 0,05), cholesterolu frakcji

LDL (r = 0,46, p < 0,05) i trombomoduliny (r = 0,38, p < 0,05). U pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem CD146 korelowało z liczbą białych krwinek (r = -0,43, p < 0,05), stężeniem cholesterolu frakcji LDL (r = 0,50, p < 0,05), vWF (r = 0,39, p < 0,05), trombomoduliny (r = 0,46, p < 0,05), kreatyniny (r = 0,60, p < 0,05) oraz grubości przegrody międzykomorowej (r = -0,44, p < 0,05). U zdrowych ochotników nie stwierdzono korelacji między CD146 a markerami uszkodzenia śródbłonka, funkcją nerek czy innymi badanymi parametrami.

Do modelu regresji wielokrotnej włączono te parametry, które korelowały lub wykazywały tendencje do korelacji z CD146 (p < 0,1). Wykazano, że predyktorami stężenia CD146 w całej grupie chorych z nadciśnieniem było stężenie trombomoduliny (r = 0,42, p = 0,0011, β — 0,646) oraz kreatyniny (r = 0,39, p = 0,0018, β — 0,775), odpowiadając za 54% zmienności CD146, F = 6,43, p < 0,00005, SE = 66,67.

Dyskusja

W efekcie prowadzonych badań wykazano, że w grupie nieleczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym stwierdza się dysfunkcję śródbłonna wyrażoną wzrostem stężenia trombomoduliny i CD146. CD146 jest obecny wyłącznie na komórkach śródbłonna i uważa się, że jest on cząsteczką przekaźnikową odpowiedzialną za dynamikę przekształceń aktywności w cytoszkielet [13]. Po raz pierwszy Bardin i wsp. [8] wykazali podwyższone stężenia CD146 w przewleklej niewydolności nerek, sytuacji związanej z zaburzeniami funkcji śródbłonna na poziomie połączeń komórek endotelium. Zarówno w badaniach Bardina i wsp. [8], jak i w badaniach własnych [9, 12, 14] wykazano podwyższone stężenie CD146 w przewleklej niewydolności nerek. Ponadto Bardin i wsp. [8] wykazali zwiększoną ekspresję CD146 w nerkach chorych z niewydolnością tego narządu. Nie badali oni jednak korelacji CD146 z innymi parametrami uszkodzenia śródbłonna ani z funkcją nerek, mimo to sugerowali, że podwyższone stężenie CD146 w niewydolności nerek może wynikać ze zwiększonego uwalniania i/lub zmniejszonej eliminacji. W badaniach własnych wykazano istotne korelacje CD146 z parametrami uszkodzenia śródbłonna w niewydolności nerek [14], jak też u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki, u których stężenie CD146 korelowało z vWF, trombomoduliną, ICAM, mocznikiem i wykazywało tendencję do korelacji ze stężeniem kreatyniny [10]. U nieleczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano istotne statystycznie korelacje zarówno z vWF, jak i trombomoduliną oraz ze stężeniem kreatyniny, podczas gdy w dwóch grupach leczonych tylko z trombomoduliną. Predyktorami stężenia CD146 w całej grupie chorych z nadciśnieniem były stężenie trombomoduliny i kreatyniny. Zatem stężenie CD146 należy wiązać z funkcją nerek i uszkodzeniem śródbłonna, stanowiącym praktycznie integralną część upośledzonej funkcji nerek.

Makris i wsp. [15] zaobserwowali zwiększenie stężenia rozpuszczalnej trombomoduliny jako markera dysfunkcji śródbłonna w przebiegu utrwalonego nadciśnienia tętniczego, z rozpoznanymi powikłaniami narządowymi, ale również u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań, aczkolwiek mniejsze. We wszystkich badanych grupach chorych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w poszczególnych grupach w stężeniu trombomoduliny.

Podwyższenie stężenia vWF opisywano w stanach zapalnych naczyń krwionośnych, u chorych ze zmianami zarostowymi kończyn dolnych, u pacjentów z miażdżycą klinicznie objawiającą się chorobą wieńcową czy udarami mózgu oraz u chorych z nadci-

śnieniem tętniczym [1–4]. Wyniki najnowszych badań anglo-skandynawskich *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) [16, 17] wskazują, że zwiększone stężenie vWF jest niezależnym predyktorem powikłań narządowych nadciśnienia, takich jak mikroalbuminuria będąca klinicznym objawem uszkodzenia nerek czy przerost lewej komory serca, co potwierdziły już wcześniej poczynione spostrzeżenia [18]. W badaniach własnych aktywność vWF pozostawała w granicach normy, podobnie jak w poprzednich badaniach [18–20].

Należy zaznaczyć, że przekrojowy charakter badań, a nie prospektywny, jest pewną niedogodnością tej pracy. Na podkreślenie jednak zasługuje fakt, że grupy pacjentów biorących udział w badaniu cechowały się jednorodnością pod względem wieku, czasu trwania nadciśnienia tętniczego i prowadzonej terapii. Wszyscy chorzy, na podstawie badania dna oka, wykazywali I°/II° rozwoju nadciśnienia tętniczego, badanie echokardiograficzne pozwoliło na wykluczenie u tych wszystkich pacjentów zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego oraz istnienia przerostu serca czy wad zastawkowych. Jednorodność grup pod względem wartości ciśnienia potwierdzało 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego metodą Holtera. Ponadto w całej populacji badanych chorych wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego. I co bardzo ważne, w grupach pacjentów otrzymujących leki hipotensyjne wybrano jeden rodzaj leku. Różnice w otrzymanych rezultatach mogą także wynikać z różnic w glikemii na czczo (aczkolwiek wyłączono osoby z rozpoznaną cukrzycą) czy różnicy w kontroli ciśnienia tętniczego między grupą leczoną inhibitorem konwertazy angiotensyny i β -adrenolitykiem. Podwyższone stężenie CD146 oraz korelacje z funkcją nerek i innymi markerami uszkodzenia śródbłonna, przede wszystkim u osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym mogą świadczyć o istotnej roli funkcji nerek w patogenie zaburzeń śródbłonna, szczególnie mając na uwadze fakt, że nadciśnienie tętnicze współlistnieje nawet w 90% z niewydolnością nerek.

Streszczenie

Wstęp Zaburzenia hemostazy i funkcji śródbłonna często towarzyszą nadciśnieniu tętniczemu. Dysfunkcja śródbłonna może odgrywać istotną rolę w rozwoju nadciśnienia, a podwyższone wartości ciśnienia tętniczego mogą przyczyniać się do dalszego upośledzenia jego funkcji. CD146 jest nową cząsteczką adhezyjną zlokalizowaną na złączu komórek śródbłonna.

Celem pracy była ocena stężenia CD146 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w odniesieniu do wartości ciśnienia tętniczego. Ponadto oceniano stężenie innych markerów uszkodzenia śródbłonka — czynnika von Willebranda (vWF) i trombomoduliny.

Materiał i metody Badaną grupę stanowili chorzy z nadciśnieniem tętniczym: dotychczas nieleczeni, leczeni betaksololem lub enalaprilem oraz zdrowi ochotnicy. U każdego pacjenta dodatkowo wykonano APBM i USG serca, ocenę gospodarki lipidowej, funkcji nerek i glikemii.

Wyniki Stężenie CD146 było najwyższe u nieleczonych chorych z nadciśnieniem. W grupie leczonej enalaprilem stężenie vWF było wyższe niż w grupie leczonej betaksololem. Nie zaobserwowano istotnych różnic w 3 grupach chorych z nadciśnieniem co do wieku, stężenia kreatyniny, fibrynogenu i D-dimera. W grupie leczonej betaksololem stężenie triglicerydów było istotnie wyższe niż w pozostałych grupach, podobnie jak frakcja wyrzutowa, zaś ciśnienie tętnicze niższe. CD146 istotnie korelowało z innymi markerami uszkodzenia śródbłonka u nieleczonych chorych z nadciśnieniem, lecz tylko ze stężeniem trombomoduliny u chorych leczonych enalaprilem lub betaksololem.

Wnioski Podwyższone stężenie CD146, odzwierciedlające uszkodzenie śródbłonka u pacjentów z nadciśnieniem, może przyczynić się do upośledzenia fibrylizacji, rozwoju powikłań zakrzepowych i postępu miażdżycy w tej populacji. Różnice w badanych parametrach mogą wynikać z małej liczebności grup, monoterapii i możliwego wpływu leków hipotensyjnych na glikemię, frakcję wyrzutową czy stężenie triglicerydów.

słowa kluczowe: CD146, czynnik von Willebranda, trombomodulina, śródbłonek, nadciśnienie tętnicze
Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 6, strony 419–423.

Piśmiennictwo

- Blann A.D., Naqvi T., Waite M., McCollum C.N. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1993; 7: 107–111.
- Lip G.Y. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 975–977.
- Felmeden D.C., Spencer C.G., Belgore F.M. i wsp. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 11–20.
- Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D. i wsp. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96 (4): 1102–1108.
- Spencer C.G., Felmeden D.C., Blann A.D., Lip G.Y. Effects of „newer” and „older” antihypertensive drugs on hemorheological, platelet, and endothelial factors. A substudy of the

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 699–704.

6. Bardin N., Frances V., Lesaule G., Horschowski N., George F., Sampol J. Identification of the S-Endo 1 endothelial-associated antigen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 218: 210–216.

7. Bardin N., George F., Mutin M. i wsp. S-Endo 1, a pan-endothelial monoclonal antibody recognizing a novel human endothelial antigen. *Tissue Antigens* 1996; 548: 531–539.

8. Bardin N., Moal V., Anfosso F. i wsp. Soluble CD146, a novel endothelial marker, is increased in physiopathological settings linked to endothelial junctional alteration. *Thromb. Haemost.* 2003; 90: 915–920.

9. Małyżko J., Małyżko J.S., Brzosko S., Wołczyński S., Mysliwiec M. Adiponectin is related to CD146, a novel marker of endothelial cell activation/injury in chronic renal failure and peritoneally dialyzed patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4620–4627.

10. Małyżko J., Małyżko J.S., Brzosko S., Wołczyński S., Mysliwiec M. Markers of endothelial cell activation/injury: CD146 and thrombomodulin are related to adiponectin in kidney allograft recipients. *Am. J. Nephrol.* 2005; 25: 203–210.

11. Małyżko J., Małyżko J.S., Kozmiński P., Pawlak K., Mysliwiec M. Adipokines, linking adipocytes and vascular function in hemodialyzed patients, may also be possibly related to CD146, a novel adhesion molecule. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2008; 14: 338–345

12. Małyżko J., Małyżko J.S., Pawlak K., Mysliwiec M. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure. *Adv. Med. Sci.* 2008; 53: 32–36.

13. Anfosso F., Bardin N., Vivier E., Sabatier F., Sampol J., Dignat-George F. Outside-in signaling pathway linked to CD146 engagement in human endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 1564–1569.

14. Małyżko J., Małyżko J.S., Mysliwiec M. Is there a link between CD146, a novel adhesion molecule and other markers of endothelial dysfunction in nephrotic syndrome and continuous ambulatory peritoneal dialysis? *Thromb. Res.* 2005; 115: 19–24.

15. Makris T.K. Thrombomodulin levels in patients with arterial hypertension. *Am. J. Med.* 1997; 103: 331–332.

16. Spencer C.G., Gurney D., Blann A.D. i wsp. ASCOT Steering Committee, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002; 40: 61–66.

17. Li-Saw-Hee F.L., Beevers D.G., Lip G.Y. Effect of antihypertensive therapy using enalapril or losartan on haemostatic markers in essential hypertension: a pilot prospective randomised double-blind parallel group trial. *Int. J. Cardiol.* 2001; 78: 241–246.

18. Sechi L.A., Zingaro L., Catena C. i wsp. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 978–985.

19. Kloczko J., Wojtukiewicz M.Z., Galar M. i wsp. Prothrombin activation fragment 1 + 2 and thrombin-antithrombin-III complexes in plasma of patients with essential arterial hypertension. *Pol. J. Pharmacol.* 1996; 48: 233–235.

20. Adamiec R., Bednarska-Chabowska D., Adamiec J., Wdowczyk M. Contribution of selected factors of inflammatory creative process in the vascular endothelial damage in the diabetes patients. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; 110: 683–689.