

ULOGA ENDOTELE U INFLAMACIJI

Mirjana Bakić

Endotel je kompleksan organ koji kontroliše homeostazu krvnih sudova integrišući signale između vaskularnog zida i lumena suda. U fiziološkim uslovima, on održava normalan vaskularni tonus i protok krvi sintetisajući brojne faktore kao što su azot-monoksid, prostaciklin i endotelin. Ali, u patološkim uslovima, endotel može da modifikuje svoj fenotip izazivajući inflamaciju, vazokonstrikciju i trombozu. Ovaj abnormalni odgovor se manifestuje različitim kliničkim stanjima, kao što su hiperholesterolemija, hipertenzija, dijabet koji se javljaju u odsustvu morfoloških promena krvnog suda. Etiologija ovih promenjenih endotelnih funkcija je multifaktorijalna, mehanizmi koji ih izazivaju su kompleksni i ne proučeni do kraja. *Acta Medica Medianae 2006;45(4):32-36.*

Ključne reči: endotel, inflamacija, disfunkcija endotela

Kontakt: Mirjana Bakić
18000 Niš, Srbija
Tel.: 018/ 253 - 666
E-mail: nbakic@eunet.yu

Uvod

Prvu hipotezu postavio je Lord Flori 1966. godine, po kojoj je endotel smatran za celofansku opnu koja pokriva u tankom sloju unutrašnjost krvnih sudova, štiteći na taj način krvni sud od direktnih efekata krvi. Pravo naučno istraživanje počinje 80-tih godina ispitivanjem reaktivnosti pacova.

U fiziološkim uslovima, endotelne ćelije se nalaze u tzv. resting ili " quiescent " stanju koje

bi se moglo označiti kao stanje mirovanja. Smatra se da u tom stanju endotelne ćelije konstitutivno ekspimiraju izvesne "protektivne" gene, kao što je Bcl-xl za koga je dokazano da sprečava programiranu ćelijsku smrt; A20; Bcl-20. Normalno funkcionisanje endotela ogleda se u balansu između:

- faktora koje luči endotel a promovišu vazodilataciju i vazokonstrikciju arteriola,
- faktora koji ubrzavaju ili usporavaju hipertrofiju ili proliferaciju glatke muskulature arterijskog zida,
- medijatora inflamatornih procesa i
- faktora koji ubrzavaju hemostazu i trombolizu.

Tabela 1. Faktori sintetisani u endotelu

Dilatatorni faktori	Konstriktorni faktori
Vazodilatatori: - Azot- monoksid - Endotel-zavisni hiperpolarišući faktor - Prostaciklini - C-tip natriuretskog peptida	Vazokonstriktori: - Endotelin - Angiotenzin II - Tromboksan A2 - Prostaglandih H2
Medijatori rasta	Modulatri rasta
Promotori: - Vodoni peroksid - Endotelin - Angotenzin II	Inhibitori: - Azot- monoksid - Prostaciklin - C-tip natriuretskog peptida
Modulatori inflamacije	Medijatori inflamacije
Promotori: - Vodoni peroksid - Faktor tumorske nekroze-alfa (TNF- α)	Inhibitori: - Azot- monoksid
Faktori hemostaze	Faktori trombolize
Protrombotički: - Inhibitor aktivatora plazminogena -1	Antitrombotički: - Tkivni aktivator plazminogena

Endotel kontroliše vazomotorni tonus, protok krvi, rast glatko-mišićnih ćelija krvnog suda i lokalnu inflamaciju, razvijajući jedan broj parakrinskih faktora, uključujući azot oksid koji je snažan vazodilatator i ima dejstvo smanjivanja aktivnosti trombocita, rasta glatko-mišićnih ćelija i adhezije leukocita na endotelnu površinu. Endotel proizvodi druge vazodilatatore, uključujući prostaciklin i hiperpolarizacijski faktor i vazokonstriktore, uključujući endotelin, angiotenzin II i vazokonstriktorne prostaglandine. Endotel kontroliše fibrinolizu stvaranjem tkivnog aktivatora plazminogena i inhibitora aktivatora plazminogena 1 i predstavlja izvor koagulacijskih faktora kao što je von Willebrand-ov faktor i tromboomodulin. U normalnim uslovima, endotel održava vazodilatatorno, antitrombotično i antiinflamatorno stanje (1,2,3).

Disfunkcija endotela

Pokazalo se da veliki broj relevantnih faktora dovodi do endotelne disfunkcije ili aktivacije, na primer, oksidisani lipoprotein male gustine (ox-LDL), lipopolisaharidi, interleukin1 (IL1), faktor tumorske nekroze (TNF-alfa), C-reaktivni protein (CRP), slobodni radikali nastali pušenjem, hipertenzija, dijabetes, genetske alteracije, povišene koncentracije plazma homocisteina, infektivni mikroorganizmi i drugi faktori stimulišu endotelnu ekspresiju adhezivnih molekula, monocitni hemotaktični faktor1, faktor tkiva, plazminogen aktivator inhibitor1, ciklooksigenazu (COX2) i druge faktore koji doprinose inflamaciji u vaskularnom zidu. Ekspresija mnogih od ovih faktora zavisi od aktivacije nuklearnog faktora-B (NF-B). Aktivirani NF-κB indukuje ekspresiju gena koji povećavaju produkciju hemoatraktivnih molekula, adhezivnih molekula, citokina, reaktivnih kiseonikovih radikala.

Soficistiraniji adaptibilni imuni odgovor je baziran na makrofagalnoj prezentaciji antigena T-limfocitima. Aktivirani T-limfociti napadaju antigen i aktiviraju B-limfocite koji sekretuju antitela i pojačavaju inflamaciju oslobađanjem citokina (TNF-α, INF-γ, IL-1). Citokini indukuju produkciju hemoatraktivnih molekula uključujući MCP-1.

Endotelna homeostaza je poremećena, tako da utiče na permeabilnost, vazokonstrikciju, koagulaciju i pokreće inflamatorne i imunološke odgovore. Smanjena aktivnost NO je jedan od prvih i najvažnijih znakova endotelne disfunkcije. Endotelin-1 (ET-1), vazokonstriktor, je izgleda u osetljivoj ravnoteži sa NO regulacijom vaskularnog tonusa (1).

Medijatori zapaljenja

U novije vreme su izdvojeni medijatori zapaljenja pod zajedničkim nazivom celularne adhezivne molekule (CAM, engl. Cellular adhesion molecules), kao vrlo značajan faktor u promociji ateroskleroze na bazi inflamacije vaskularnog zida.

Od novijih upalnih medijatora, značajna uloga se pripisuje proteinu pod nazivom MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), koji ima ulogu kod hemotaksije, te privlači monocite i

makrofage u područje zapaljenja, u ovom slučaju u vaskularni zid.

Od citokina, po ulozi u stadijumima zapaljenja u vaskularnom zidu izdvajaju se TNF (tumor necrosis factor) koji je jedan od ključnih medijatora u rasplamsavanju opšteg zapaljenjskog sindroma. Naročito je važna njegova uloga u reumatoidnom artritisu, spondilitisu a posebno u sistemskom vaskulitisu. TNF protein, niskomolekularni solubilni faktor je dosta dobro definisan. Već je pronađen inhibitor ovog proteinskog faktora, koji mnogo obećava u terapiji sistemskog vaskulitisa, a što je još veći epidemiološki problem – reumatoidnog artritisa. Interleukini su najčešće pominjani medijatori zapaljenjske reakcije. Već je poznata separata uloga u inflamacijskim reakcijama, oko 30 interleukina. IL-1, snažan medijator zapaljenjske reakcije, poznat i kao medijator akutne faze zapaljenjskog odgovora. Najznačajniji je u nastanku temperature u inflamaciji, a stimuliše i nastavak drugih citokina. Među ostalim IL, po značajnoj ulozi u inflamaciji ističu se još IL-6, IL-10 i IL-8. Smatra se da IL-10 ima autoregulacijsku ulogu u inflamaciji, odnosno smanjuje intenzitet zapaljenjske reakcije. S druge strane, IL-8 ima ulogu stimulatora u nastanku interferona γ, te time posredno smanjuje intenzitet inflamacije.

Definisani su medijatori koji utiču na ranu hijalinizaciju ekstracelularnog matriksa, čime rano dovode do gubitka elastičnosti vaskularnog zida, a time i smanjenja adaptibilnosti na promenu protoka, što se najranije manifestuje kod napora (4).

Inflamacija i faktori rizika

Oksidativni stres, kao faktor disfunkcije endotela, u ćelijama nastaje kao rezultat dejstva najmanje jednog od tri faktora:

- povećano stvaranje slobodnih radikala,
- smanjena oksidativna zaštita,
- nemogućnost popravljanja oštećenja nastalog oksidativnim procesom.

Usled povećanog nastanka slobodnih radikala, u vaskularnim strukturama nastaju sledeće patogenetske promene:

- smanjenje endotelno zavisne dilatacije što dovodi do poremećene perfuzije,
- organa i arterijske hipertenzije,
- indukcija apoptoze,
- indukcija celularnog oštećenja i inflamacije i
- inicijacija intracelularnih signalnih procesa.

U slučaju oksidativnog stresa, normalni neaktivni endotel postaje aktivan i počinje da privlači i regrutuje leukocite. Induktori oksidativnog stresa mogu biti faktori spoljne sredine, mehanički zidni stres, trombocitni faktor rasta (PDGF-platelet-derived growth factor), angiotenzin II i lipoproteini niske gustine.

Između inflamacije i oksidativnog stresa postoji bidirekciona povezanost, što znači da inflamacija kroz stimulaciju neutrofila izaziva oslobađanje reaktivnih oksidanata i pogoršava prooksidantno stanje, i obrnuto, da oksidativni stres aktivacijom monocita izaziva produkciju citokina i stanje hronične inflamacije.

U normalnim okolnostima, postoji veliki broj intracelularnih antioksidantnih sistema koji održavaju redoks balans u ćeliji, kao što su enzimi superoksid dismutaza, katalaza i glutatión peroksidaza, kao i neenzimski sistem: alfa tokoferol, askorbinska, glutatión i mokraćna kiselina (3,4,5).

Zdrav endotel, normalno ne vezuje leukocite na svojoj površini. Uskoro nakon uvođenja aterogenske dijeta, mnoge endotelne ćelije počinju da stvaraju adhezivne molekule na svojoj površini (selektine, intercelularne adhezivne molekule- ICAM, adhezivni molekul vaskularne ćelije- VCAM) koji imaju ulogu receptora za glikokonjugate i integrine koji se nalaze na površini monocita i T-ćelija. Naročito VCAM-1, vezuje isključivo tip leukocita koji se nalazi u ranom humanom i eksperimentalnom ateromu, monocite i T- limfocite.

Defektni ateroprotektivni mehanizmi, takođe, mogu da doprinesu inicijaciji ateroskleroze. Na račvama arterijskog stabla, nedostatak normalne rastegljivosti krvnog suda smanjuje lokalnu produkciju NO koji može da blokira ekspresiju VCAM-1. Turbulencija i abnormalna rastegljivost može da poveća produkciju ICAM-1 i da izazove produkciju proteoglikana od strane glatko mišićnih ćelija krvnog suda, koji vezuju i zadržavaju lipoproteinske partikule, koji nakon svoje oksidacije izazivaju inflamatornu reakciju na mestima formiranja plaka. Nakon njihovog vezivanja za zid arterije, leukociti počinju svoju migraciju ka intimi uz pomoć nekoliko hemoatraktivnih molekula. Monocitni hemoatraktivni molekul MCP-1 je po svim izgledima odgovoran za migraciju monocita ka intimi. Druga klasa T- ćelijskih hemoatraktivna pomaže limfocitima da penetriraju u unutrašnji zid arterije. Jednom kada dospeju u intimu, monociti bivaju pretvoreni u makrofage koji počinju da stvaraju na svojoj površini receptore sakupljače modifikovanih lipoproteina, pod uticajem faktora koji stimuliše kolonije makrofaga M-CSF. M-CSF dovodi do ingestije lipida i do umnožavanja i diferencijacije monocita u makrofagne penaste ćelije. Karakteristična lezija koja sadrži makrofagne penaste ćelije T-ćelije, smeštene ispod jednog sloja endotelnih ćelija, prva je lezija ateroskleroze tzv. masna pruga.

LDL i posebno njihove modifikovane forme (oxLDL, glycoLDL, itd), imaju opasne efekte na endotel i ispod njega glatke mišićne ćelije. Kada su jednom LDL uhvaćene, u intimi podležu oksidativnom procesu. Ovi modifikovani lipidi mogu da indukuju ekspresiju adhezivnih molekula, proinflamatornih citokina i drugih medijatora inflamacije u makrofazima i endotelnim ćelijama. Oni su unešeni u makrofage i konačno nađeni u nekrotičnom jezgru uznapredovale lezije, posle apoptoze makrofaga. Uprkos značajnim dokazima koji podržavaju značaj LDL oksidacije u ljudskoj aterosklerozi, antioksidansi (β -karoten, vitamin C, vitamin E) u terapiji nisu dokazali smanjenje incidence kardiovaskularnih događaja u kliničkim studijama.

VLDL i HDL, mogu da podlegnu oksidaciji kao i LDL, pa neki dokazi upućuju da β -VLDL može da aktivira inflamatornu funkciju vaskularnih

endotelnih ćelija. Ateroprotektivni efekat HDL može u delu rezultirati antiinflamatornim i antioksidativnim osobinama. HDL partikule mogu da nose antioksidativne enzime, kao što je faktor aktivacije trombocita, acetilhidrolaza i paraoksonaza, koji razlažu oksidisane lipide i neutrališu njihove proinflamatorne efekte. Iznenađujuće, HDL izolovan od bolesnika sa koronarnom bolešću bez dijabetesa, sa prosečnim vrednostima lipida, nisu zaštitili LDL od oksidacije.

Angiotenzin II (AII), osnovni proizvod renin-angiotenzin sistema i potentni vazokonstriktor, povećava sintezu proteina i hipertrofiju glatkomišićnih ćelija. Takođe, povećava mišićnu lipooksigenaznu aktivnost, koja sa druge strane povećava inflamaciju i LDL oksidaciju. ATII povećava formiranje hidrogen peroksida i slobodnih radikala, kao što su anjoni superoksida i hidroksilni radikali u plazmi. Ovi oksidativni inflamatorni produkti blokiraju formiranje endotelnog NO, povećavaju adhezivnost leukocita i periferni otpor. Glatkomišićne ćelije arterija, koje su izložene dejstvu ATII, pokazuju povišenu ekspresiju proinflamatornih citokina kao IL-6 i monocitnog hemoatraktivnog proteina-1 (MCP-1), dok endotelne ćelije pokazuju povišenu ekspresiju adhezivnog molekula VCAM-1. Prekidajući ekspresiju adhezivnih molekula i citokina, ACE inhibitori pokazuju antiinflamatorni efekat na razvoj ateroskleroze. Protektivni efekat blokiranja ATII prelazi granice antihipertenzivne terapije.

Adipozno tkivo može da sintetiše citokine kao što su TNF- α i IL-6. Na ovaj način, gojaznost može da potencira inflamaciju i pojača aterosklerozu nezavisno od insulinske rezistencije i lipoproteinskog metabolizma. Peroksidalni proliferativni aktivirani receptori PPAR su lipidno aktivni nuklearni receptori koji služe kao transkripcijalni regulatori gena proteina uključenih u glukozni i lipidni metabolizam. Kod gojaznih insulinske rezistentnih miševa, restrikcija ishrane je dovela do gubitka težine za 45%, kao i ushodnu regulaciju PPAR- α i PPAR- γ i promenu u ekspresiji gena koji regulišu glukozni transport i osetljivost na insulin, lipidni metabolizam, oksidativni stres i inflamaciju. Takođe je pokazano da kod muškaraca sa povećanom telesnom težinom, dijeta sa malo masti i niskim nivoom ugljenih hidrata, rezultira signifikantnim padom koncentracija TNF- α , IL-6, CRP i ICAM-1. Druga studija pokazuje da je produkcija MCP-1 u izolovanim adipocitima gojaznih bolesnih ljudi smanjena posle odgovarajućeg gubitka telesne težine. Prema tome, postoji veza između gojaznih, naročito vaskularno gojaznih i niske incidence inflamacije. Sve je više dokaza da stroge dijetete imaju veze sa markerima inflamacije i endotelne disfunkcije. U skorašnjoj studiji, hipertenzivni pacovi su hranjeni brokoli ljuspama, čiji sastojak glukorafanin smanjuje oksidativni stres. Ova dijeta smanjuje NF- κ B aktivnost, što je rezultiralo smanjenjem infiltracije aktiviranih makrofaga u tkivo i hipertenzijom. U primata ženki posle ovari-ektomije na blagoj aterogenskoj dijeti, sa sojinim izoflavonima ili konjugovanom ujednačenom estrogenom terapijom, proučavani su na kraju trogodišnjeg perioda. Izoflavoni i estrogeni

smanjuju VCAM-1, ali samo estrogeni smanjuju MCP-1.

Žene u postmenopauzi, sa rizikom oboljenja koronarnih arterija, podvrgnute su oštroy visoko celuloznoj i nisko masnoj dijeti sa redovnim vežbanjem. Ova intervencija nije samo poboljšala metabolizam lipidnog profila, već je smanjila nivoe inflamatornih (CRP, SAA) i adhezionih (ICAM-1) molekula sa kalorijskom restrikcijom. U jako važnoj, novijoj studiji, dva tipa dijeta su upoređivana: bogata celulozom, mediteranska dijeta sa belim mesom, bogata saturisanim masnima, ugljenim hidratima i zapadna dijeta sa crvenim mesom. Prva je imala smanjene vrednosti CRP, E-selektina u plazmi dok je zapadnjačka imala korelaciju sa CRP, IL-6, E-selektinom, ICAM-1 i VCAM-1 nivoima, signifikantnim markerima inflamacije i endotelne disfunkcije (6).

Važna posledica endotelne inflamacije je smanjenje biorasploživosti endotelnog azotmonoksida. U ćelijskoj kulturi, proinflamacijski faktor poput TNF-alfa, CRP i ox-LDL smanjuju ekspresiju endotelne azot oksid sintaze (eNOS) i tako smanjuju produkciju azot oksida (7). Ovo dejstvo je nastalo posredstvom smanjenja stabilnosti eNOS prenosioca RNA. Dok je sa jedne strane poznato da citokini poput TNF-alfa aktiviraju endotelne ćelije, novije studije ukazuju na mogućnost da bi CRP mogao biti marker sistemske inflamacije, pre nego aktivni učesnik u patologiji vaskularnog zida.

C-reaktivni protein (CRP) je prvi, glavni akutni fazni protein i predstavlja veoma senzitivni sistemski marker za inflamacijske procese i oštećenja tkiva. Podaci mnogih prospektivnih studija pokazali su da povećanje plazminog CRP ima veliku nezavisnu prediktivnu snagu za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Većina studija koje su se fokusirale na odnos između CRP i ateroskleroznih oboljenja ukazuju da se akutni-fazni reaktivni CRP u koncentracijama dovoljnim da bi se isprovociralo vaskularno oboljenje, proizvodi mnogo dejstava na endotelnu biologiju koja favorizuje proinflamacijski i proaterosklerozni fenotip i prostaciklin, uvećani endotelin-1 i adhezivni molekuli ćelije (8,9). Većina bolesnika koji su preživeli moždani udar, pored povišenih vrednosti CRP, imali su druge interkurentne patologije poput bakterijskih infekcija, koje su se brzo razvijale posle akutnog ishemijskog udara koji bi stimulisao akutnu faznu reakciju. Medjutim, novija analiza CRP i drugih inflamacijskih markera kod ispitanika sa ishemijskim udarom potvrđuje da postoji jedan umereni ali visoko značajan rast CRP nivoa, čak i kod bolesnika koji nisu imali infekciju. Štaviše, povišene vrednosti serumskog CRP kod bolesnika sa moždanim udarom mogu biti jak predznak za moguća vaskularna oboljenja i loš dugoročni funkcionalni rezultat i mogu reflektovati stepen infarkta (10,11).

Kao glavne komponente barijere krvi mozga koja sprečava ulazak supstanci i krvi i leukocita u mozak, endotelne ćelije mozga izražavaju jedinstvena biohemijaska svojstva i imaju glavnu ulogu u cerebro-vaskularnim oboljenjima kao što je moždani udar.

Visoki nivoi CRP mogu izazvati oštećenje membrane cerebrovaskularne endotelne ćelije, a kao posledica toga dolazi do oslobađanja LDH koji je stabilan citoplazmatski enzim prisutan u svim ćelijama. Shodno tome, njegovo osloba-

djanje u ćelijskoj kulturi je senzitivni indikator povrede ćelijske membrane. Sve ovo ukazuje da CRP može biti direktno uključen u razvoj inflamacije kao reakcije na cerebralnu ishemiju (1,12).

Inflamacija i infekcija

Hronične infekcije mogu promeniti endotelnu funkciju stimulišući sistemsku inflamacijsku reakciju ili direktno napadajući endotelne ćelije i menjajući njihovu funkciju. Nekoliko istraživača se bavilo ispitivanjem dejstava akutnih prozapaljenjskih stimulusa. Oni su vršili merenja vaskularne funkcije neposredno pre i posle vakcinacije protiv *Salmonellae typhi*, koja stvara akutnu inflamacijsku reakciju i povećane cirkulacijske nivoe inflamacijskih citokina. Vakcinacija je bila dovedena u vezu sa kratkoročnim smanjenjem endotelne dilatacije u crevima i rezistentnim sudovima, koji su išli paralelno sa inflamacijskom reakcijom (13). Istraživanje istog tipa koje je usledilo je pokazalo da lečenje velikom dozom aspirina sprečava razvoj endotelne disfunkcije pod ovim uslovima. Još jedno istraživanje je pokazalo da jednočasovno izlaganje TNF-alfa, IL-1 ili endotoksinu smanjuje endotelnu funkciju u venama šake zdravih ispitanika. Endotelna disfunkcija se takođe stvara pomoću infuzije intraarterijskog endotoksina, a ona se može sprečiti prethodnim lečenjem statinom. Serološki dokaz prethodne infekcije *Chlamydom pneumoniae*, citomegalovirusom i drugim patogenima, povećan je sa povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (14). Interesantno je to da je stepen infekcije takođe u korelaciji sa ozbiljnošću endotelne disfunkcije kod bolesnika sa i bez angiografski vidljivog oboljenja koronarne arterije. Zapravo, izgleda da je infekcija citomegalovirusom mnogo važnija za kardiovaskularni rizik, kada dovodi do konstantnog inflamatornog odgovora, dokazanog od strane visokih vrednosti C-reaktivnog proteina. Endotoksin *E. coli* reguliše IL-1 i TNF-alfa produkciju u endotelnim i glatkomišićnim ćelijama krvnog suda. Citokini proizvedeni od ćelija aktiviranih endotoksinom, indukuju produkciju adhezivnih molekula P-selektina, ICAM-1 i VCAM-1 u endotelnim ćelijama. Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* povezana je sa koronarnim manifestacijama u grupnoj studiji u Zapadnoj Škotskoj.

Chlamydia pneumoniae je izolovana iz ateroskleroznih pločica iz svih delova arterijskog stabla i povezana je sa ozbiljnošću lezija u klinički akutnim sindromima. Kod hroničnih infekcija hlamidijom, dolazi do prekomerne proizvodnje heat shock proteina /Hsp/ 60. Takođe, može prouzrokovati adheziju molekula i oksidaciju LDL (6). Nekoliko istraživanja bavilo se ispitivanjem dejstva antibiotske terapije usmerene protiv *C. pneumoniae* na endotelnu funkciju i sistemsku inflamaciju, ali ona nisu uspešela da pokažu korisna dejstva (15).

Istraživanja transplantacione arteriopatrije pružaju dokaze o povezanosti inflamacijskih mehanizama i endotelne funkcije. U ovoj situaciji, prethodno normalna vaskulatura izlaze sa hronično imunskoj reakciji koja je pokazala da endotelna disfunkcija nastaje u koronarnim arterijama davnaca godinu do dve dana nakon transplantacije srca, a ozbiljnost disfunkcije pod ovim uslovima predskazuje razvoj ateroskleroze. Sve u svemu,

ova istraživanja, koja pokazuju smanjenje endotelne funkcije kod prethodno normalnih arterija pružaju jake dokaze o tome da proinflamacijska stanja dovode do gubitka bioaktivnosti endotel-nog azot oksida kod ljudi (1).

Dentalne infekcije, naročito karijes i periodentalna bolest, udružene su sa koronarnom bolešću srca. Periodentalna bolest javlja se češće kod starije populacije, muškaraca, osoba nižeg stepena obrazovanja, siromašnih, pušača, dija-betičara, osoba izloženih stresu. Ovakva infekcija može se direktno odnositi na patogenezu ater-roskleroze i akutnih koronarnih sindroma zbog ponovljenih sistemskih vaskularnih „provokacija“ i izazova za lipopolisaharide i proinflamatorne citokine. Slično drugim hroničnim infekcijama i ova dovodi do aktivacije koagulacionog sistema i posledičnog porasta nivoa fibrinogena (3).

Zaključak

Zdrav endotel je važna barijera slobodnom prolazu molekula i ćelija u intersticijum i dinamičan endokrini organ, koji ne reguliše samo endotel zavisnu vazodilataciju, već i aktivno inhibira migraciju i adheziju leukocita, agregaciju i adhe-ziju trombocita, proliferaciju i migraciju glatko-

mišićnih ćelija krvnog suda. Takodje, inhibira koagulaciju, podstiče fibrinolizu i aktivno učes-tvuje u imunim i inflamatornim reakcijama.

Inicijalni hemijski, mehanički ili imunološki okidač može da indukuje endotelnu disfunkciju. Tada nastaje kaskada medijatora i moderatora u inflamatornom procesu.

U potrazi za uzrocima inflamacije, posled-njih godina je proučavan i doprinos različitih perzistentnih infekcija endotelnoj disfunkciji. Pre-liminarni rezultati su pokazali da su CMV, virus hepatitisa A, virus herpes simplex tip I, Chla-mydia pneumoniae, Helicobacter pylori, virus HIV-a, kao i rekombinantni adenovirus najčešći uzročnici hroničnih infekcija koje su udružene sa inflamatornim odgovorom i funkcionalnim ošteće-njem endotela.

Takođe je potvrđeno da stimulaciju endo-telnih ćelija sa TNF- α ili IL-1 β prati povećana ekspresija i/ili oslobađanje solubilnih adhezivnih molekula: intercelularnog adhezivnog molekula-1 (s-ICAM-1), vaskularnog ćelijskog adhezivnog molekula-1 (s-VCAM-1) i E-selectina. Međutim, tačni mehanizmi, kojim različiti proinflamatorni medijatori uzrokuju endotelnu disfunkciju, još uvek nisu do kraja rasvetljeni.

Literatura

1. Epstein SE, Zhu J, Burnett MC. Infection and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1417-20.
2. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK. Acute systemic inflammation impairs endothelium dependent dilatation in humans. *Circulation* 2002;102:994-9.
3. Huang AL, Vita JA. Effects of systemic inflammation on endothelium-dependent Vasodilation. *Trends Cardiovasc Med*, 2006;16:15-20.
4. Jial I. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6-11.
5. Jovanović T. Fiziologija endotela. Beograd; Medicinski fakultet, 2005.
6. Jovanović B. Hronično inflamatorno stanje u uremiji. Zaječar; Zdravstveni centar: 2005.
7. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:386-93.
8. Koraćević D, Bjelaković G, Đorđević V, Nikolić J, Pavlović D, Kocić G. *Biohemija*. Niš; Medicinski fakultet: 1996.
9. Kuvin JT, Gokce N, Holbrook M. Effect of short term antibiotic treatment on Chlamydia pneumoniae and peripheral endothelial function. *Am J Cardiol* 2003; 91: 732-5.
10. Muir K.W. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 981-5.
11. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
12. Savić T. Evaluacija, dijagnostika i terapija dislipidemija. Niš; Medicinski fakultet: 2004.
13. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation and infarction. *Lancet* 1997;349:1391-3.
14. Winbeck K, Poppert H. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2459-64.
15. Zhang J. C-reactive protein induced expression of adhesion molecules in cultured cerebral microvascular endothelial cells. *Life Sci* 2005; xx: xxx-xxx

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN INFLAMMATION

Mirjana Bakić

The endothelium is a complex organ system that controls the homeostasis of the vasculature by integrating signals between the vascular wall and the vessel lumen. Under physiological conditions, it maintains a normal vascular tone and blood fluidity by elaborating a variety of factors, such as nitric oxide, prostacyclin and endothelin. However, in pathological situations, the endothelium can also modify its phenotype facilitating vasoconstriction, inflammation and thrombotic events. These abnormal responses manifest in different clinical settings, such as hypercholesterolemia, hypertension, diabetes mellitus, and occur in the absence of any morphological change of the vessel. The etiology of these altered endothelial functions is multifactorial, and the mechanisms underlying them are complex and not yet fully elucidated. *Acta Medica Medianae* 2006;45(4):32-36.

Key words: endothelium, inflammation, endothelial dysfunction