

Dr. Nagy Lajos

Az ép endothelium jelentősége, károsodása és szövődményei

Összefoglalás

A vaszkuláris endothel stratégiai szerepet játszik az ér falban, mivel közvetlenül ki van téve a véráram okozta mechanikai és a különböző hormonok által kifejtett kémiai ingereknek. Az endothel egy endokrin, parakrin szerv, mely kulcsszerepet játszik a vaszkuláris tónus, az ér falban lejátszódó gyulladási folyamatok, a véralvadás és a trophicus folyamatok szabályozásában. A normál endothel fő mediátora a nitrogén oxid. Az atherosclerosis és annak rizikófaktorai, mint a magas vérnyomás, a cukorbetegség, a hyperlipidemia és a dohányzás endothel diszfunkciót eredményeznek. Több vizsgálati módszer ismert, melyekkel megítélhető az endothel funkció. A dohányzás megszakítása, a fizikai tréning, különböző gyógyszerek, mint az ACE gátlók és a lipid csökkentők egyaránt javítják az endothel funkciót és csökkentik a kardiovaszkuláris rizikót.

Bevezetés

A coronaria sclerosisban szenvedő betegek terápiája hagyományosan a már kialakult szűkület kezelésére irányult, és ez a helyzet napjainkban is. A megelőzés fontosságát nem lehet elége hangsúlyozni, de napjaink realitása, hogy az atherosclerosis szövődményei képzik napjainkban a vezető halálokat a fejlett országokban. Az évtizedekig tartó progresszív folyamat kezdeti stádiuma a kóros endothel funkció. Így az endothel diszfunkció diagnosztizálásával a betegséget egy korai, még visszafordítható szakban megállapíthatjuk.

A vaszkuláris endothelről egészen 1980 előtt azt hittük, hogy egy passzív diffúziós barriert képez a vér és a szövetek között. 1980-ban Furchgott és Zawadzky állapította

meg elsőként, hogy az egészséges endothelből acetilkolin (ACh) hatására vazodilatátor anyag szabadul fel, melyet EDRF-nek (endothel derived relaxing factor) neveztek el¹. Amennyiben az endothel eltávolították az ér fal belső felszínéről, az ér az ACh beadása után tágulás helyett vasoconstrictióval válaszolt. Hamarosan kiderült, hogy az endothelből felszabaduló vasodilatátor anyag a nitrogén oxid (NO).

Azóta ismertté vált, hogy az endothel egy sor mediátort választ el a NO mellett, melyek részben a lumenbe kerülve, de döntően az abluminális oldalon fejtik ki hatásukat az ér fal homeostasisára, magára az endothelre is. A vaszkuláris endothelium tehát összességében a szervezet legnagyobb endokrin, parakrin, autokrin szerve. A mintegy egytrillió endothel sejt összetege kb. 1,8 kg, összfelzíne 6 tenispályának megfelelő. Stratégiai elhelyezkedésének megfelelően az endothelium van leginkább kitéve a keringés mechanikai és hormonális ingereinek. A vaszkuláris endothelium, mint egy endokrin, parakrin és autokrin szerv, az őt ért ingerek hatására biológiailag aktív anyagok elválasztásával válaszol. Az endothel ezen anyagok segítségével, mintegy karmesterként szabályozza az ér tónusát, a véralvadást, az ér falban zajló gyulladási folyamatokat és a simaizom sejtek proliferációját és migrációját. Az endothel által elválasztott anyagok normális endothel funkció esetén egy egyensúlyi állapotot eredményeznek az ér falban. Amennyiben atherosclerosis rizikófaktorai jelen vannak az endothel funkció károsodik, az egyensúly kibillen. Ha ez tartósan fennáll, akkor az ér falban beinduló láncreakció eredményeként kóros funkcionális, majd morfológiai eltérés jelentkezik, gyulladás, trombózis, vasoconstrictio hajlam, és atherosclerotikus lézió alakul ki.

vasoconstrictor és vasodilatator anyagok elválasztásával, melyek az ér fal simaizomzatra fejtik ki hatásukat.

1.1.1. Vasodilatátorok:

Az endothel által termelt vazodilatátorok közül a NO-nak döntő jelentősége van. A NO szabad gyök, ami nagyon rövid idő (néhány másodperc) alatt lebomlik. Hatását vagy önállóan, vagy nitrozilálódva fejtik ki a simaizomsejtre, ahol stimulálja a solubilis guanilat cyclase enzimet, melynek eredménye a ciklikus guanil monofoszfát (cGMP) szint emelkedése és a következményes simaizomsejt relaxáció. Az endothel sejt a NO-t L-argininből szintetizálja NO-szintáz (NOS) segítségével. Normál endothel funkció esetén humorális és mechanikai ingerek egész sorának hatására fokozódik a NO termelés. Ilyen ingerek az acetilkolin, ADP, bradykinin, histamin, thrombin, substance P és a fokozott áramlás miatt keletkező nyírófeszültség. A nyírófeszültség változása úgy tűnik az NO szintézis fő fiziológiai ingere. Az NO a nagy (conduit) artériák, a rezisztencia erek, a kapillárisok és a vénák területén is döntő szerepet játszik az autoregulációban. A NO az értónus közvetlen szabályozása mellett szabályozza a növekedési faktorok, adhéziós faktorok elválasztását, a trombocita adhéziót és aggregációt, a haemostasis.

A NO mellett az endothel Prostacyclint, Bradykinint és az endothel által elválasztott hyperpolarizációs faktort (EDHF) termeli, melyek szintén vasodilatátor hatásúak.

1.1.2. Vasoconstrictorok

A vasoconstrictorok közül az endothelin szerepe a legismertebb. Az endothelin (ET), 21 aminosavat tartalmazó polypeptid, a jelenleg ismert leghatásosabb vazokonstrictor, hatása százszorosa a noradrenalin vasokonstrictor hatásának, de az angiotenzin II hatásánál is tízszer erősebb.²

Az angiotenzin II többek között az endothel felszínén lévő ACE hatására termelődik. Az angiotenzin II közvetlenül a simaizomsejten lévő receptorok stimulálása által hat, másrészt az endothel sejten lévő receptorok izgalma révén fokozza az

1. Az endothel funkciói

1.1. Az értónus szabályozása

Az endothel egyik fő funkciója az értónus autoregulációs szabályozása

Dr. Nagy Lajos

Vas Megye és Szombathely Megyei Jogú Város
Markusovszky Kórháza
Kardiológiai és Belgyógyászati Osztály

endothelin és a reaktív oxigen speci-esek (ROS) szintézisét. Ezen indirekt hatások szintén a vazokonstriktio irányába hatnak.³

Thromboxan A₂, a prostaglandin H₂ és az endoperoxidok az arachidonsav anyagcsere termékei, melyek vazokonstriktor hatásúak. A trombocitákban és az endothelben egyaránt termelődnek.

A szuperoxid anion és egyéb ROS-k a szervezetben lejátszódó minden egyes redox folyamat során kisebb-nagyobb mennyiségben termelődnek. A külső elektronhéjon lévő páratlan elektron révén rendkívül erős oxidánsok. Magában az érfalban, a simaizom sejtekben, az endothelben és a fibrocytáknak is jelentős mennyiségű oxidatív szabad gyök képződik. Az endothel oxidatív szabad gyök termelésében több redox reakció is szerepet játszik. A régebben ismert xantin oxidáz és az arachidonsav anyagcsere enzimek mellett az utóbbi időben vált nyilvánvalóvá a NADH-NADPH dependens oxidázok szerepe az endothelium oxidatív szabadgyök termelésében. A szuperoxid anion és egyéb ROS-k nagyon gyorsan kapcsolatba lépnek a NO-dal. Az oxidatív szabad gyökök így hatásukat részben közvetlenül az egyes sejtstruktúrákat, membránokat károsítva, részben a NO előnyös hatásainak közömbösítése révén fejtik ki.⁴ Az aerob szervezetekben az oxidatív szabad gyökök ellen többlépcsős védekező rendszer található, mely a változó mértékű oxidatív stressz káros hatásait igyekszik kivédeni.

Összefoglalva az itt tárgyalt, az endothel által termelt vasoaktív faktorok a kölcsönhatások miatt rendkívül bonyolult rendszert képeznek. Egy faktor szintjének megváltozása átmenetileg kibillenteli az egyensúlyt, ami a rendszerben ellenreakciókat vált ki, és ez szerencsés esetben egy új egyensúlyi állapotot eredményez. Normális endothel funkció esetén az egyensúly zavar gyorsan korrigálódik, ellenben ha az endothel funkció károsodott, akkor visszafordíthatatlan láncreakciók indulhatnak be, melyek többek közt az atherosclerosis kialakulásához vezetnek. Ez az állandó dinamizmus az endothel többi funkciójára is jellemző.

1.2. *Gyulladásos folyamatok szabályozása*

Az egészséges endothel által termelt NO és az érfalban termelődött reaktív oxigén gyökök közti egyensúlyra már korábban kitértünk.⁴ A fokozott oxidatív stresszel járó kór-állapotok (hyperkoleszterinémia, hypertonia, diabetes mellitus, dohányzás ...) esetén fokozódik a szuperoxid anionok termelődése. Ha ezt nem tudja ellensúlyozni az NO termelés, akkor az egyensúlyi állapot kórosan megváltozik, aminek az eredménye többek között az LDL oxidációja lesz. A szuperoxid gyökök és az oxidált LDL hatására először nő az endothel sejtekben a nuclear factor kappa B (NFκB) koncentráció, majd az adhéziós molekulák génjeinek stimulációja után fokozódik az endothel által termelt adhéziós molekulák elválasztása.⁵ Az adhéziós molekulák biztosítják a sejtek egymáshoz és az extracelluláris mátrixhoz való kötődését, fontos szerepet játszva a sejtek növekedésében, differenciálódásában, migrációjában. Az élettani szerep mellett e molekuláknak fontos szerepük van a kardiovaszkuláris rendszer betegségeinek pathogenesisében, így az atherosclerosis kialakulásában. Az adhéziós molekulák három fő csoportját különböztük el, az integrineket, szelektineket és az immunoglobulin családot. Az egyre több ismert adhéziós molekula közül az érfal gyulladási folyamataiban talán legjelentősebb, de mindenképpen a leginkább vizsgált molekulák szerepét emelném ki.

A szelektinek közül az endothelben mutatták ki először az E-szelektint, mely a leukociták és az endothel között laza kötődést eredményez. A leukociták mintegy gördülnek az endothel felszínén, és vagy újra visszajutnak a véráramba, vagy erősebb kötődést eredményező kapcsolat révén stabilabban kötődnek az endothelhez. A leukociták és az endothel erősebb kötődését az integrinek eredményezik, melyek közül az intercellularis adhéziós molekulák (ICAM 1, 2 és 3) és a vaszkuláris sejt adhéziós molekulák (VCAM 1) emelhetők ki. Az adhéziós molekulák mellett az endothel termeli a monocita chemoattractant protein-1-t (MCP-1), mely a monociták érfalba történő migrációját fokozza. Az endothelhez kötődő leukocyták belépnek az érfalba és ott gyulladási folyamatot indítanak be. Az érfalba jutott makrofágok cytokineket bo-

csátanak ki, jelentős mennyiségű szuperoxid anion termelnek és az oxidált LDL bekebelezése által habos sejtekké alakulnak. A koleszterinnel telítődött habos sejtek összessége az úgynevezett „fatty streak” mely az atherosclerosis első stádiuma. Természetesen e folyamatban is számos más ismert és valószínűleg még több eddig ismeretlen, egymással kölcsönhatásban lévő faktor vesz részt.⁶

1.3. *Haemostasis szabályozása*

Az endothel egy nem adhézív lumeni felszín biztosít az erek belfelületén, melyben antikoaguláns, fibrinolitikus és antithrombotikus hatású faktorok egyaránt szerepet játszanak. Az endothel tehát hatással van a véralvadás összes tényezőjére, a thrombin képződésre, a fibrinolyisra és a trombocita funkcióra egyaránt. A normális funkciójú endothel finom egyensúlyt tart fenn a prokoaguláns és antikoaguláns hatások között.

Az endothel sejtek heparinszerű glycosaminoglycan vegyületeket termelnek, melyek az antithrombin III-hoz kötődve inaktíválják a coagulációs enzimeket, a thrombint és az aktivált X faktort egyaránt. Az endothel termeli a thrombomodulint is, mely egy membrán receptor. A thrombomodulin-thrombin kötődés a protein C aktivátora. A protein C protein S jelenlétében inaktíválja az aktív V és VIII faktorokat, másrészt a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) megkötése révén fokozza a fibrinolyist. Döntő részben az endothelium felelős a von Willebrand faktor (vWF) termeléséért és raktározásáért.

Az endothel termeli a szöveti plazminogén aktivátort (t-PA), mely egy szerin proteáz inhibitor, ami a plazminogént plazminná alakítja. Ugyancsak az endothel termeli a PAI-1-t, mely a legkifejezettebb endogén inhibitora a t-PA-nak. A két faktor közötti egyensúlyt az angiotenzin II a thrombosis irányába, az ACE gátlók viszont a fibrinolízis irányába billentik.

Az endothel funkció jelentős hatással van a trombocita funkcióra. Mind az NO, mind a prostacyclin gátolja a trombocita adhéziót és aggregációt. Az endothel sejtek és a trombociták arachidonsav anyagcse-

réje között szoros kapcsolat van. Az arachidonsav anyagcsere során a trombocitákban termelődött thromboxan és az endothel által termelt prostacyclin közti egyensúly mellett az arachidonsav anyagcsere során képződött szabadgyökök is jelentős szerepet játszanak a rendszerben.

1.4. Trófikus folyamatok szabályozása

Az endothel többféle faktort választ el, melyek a simaizomsejtek proliferációjára serkentő vagy gátló hatással vannak. A proliferációt elősegítő faktorok az angiotensin II az endothelin, a szuperoxid anion és a növekedési faktorok, a proliferációt gátló faktorok többek közt a NO, a Bradykinin, a prostacyclin, a heparan sulfat.

Egészséges viszonyok között a proliferációt elősegítő és gátló faktorok között finom egyensúlyi állapot áll fenn. Endothel diszfunkció esetén a proliferációt elősegítő növekedési faktorok túlsúlya az érfal szerkezetének átalakulását eredményezi, melyet érfali remodellingnek neveznek.⁷

2. Endothel funkció vizsgálati módszerei

2.1. In vitro vizsgálatok és állatkísérletek

Az endothel funkciót kísérleti körülmények között számosan vizsgálták. Ezek a kísérletes vizsgálatok standardizált körülmények között, egyetlen faktort változtatva igyekeznek annak hatását lemérni. Jelen elméleti ismereteink nagyrészt ezen a vizsgálatokon alapulnak. A klinikai kutatás során természetesen ezen elméleti megközelítés nem használható a számos ismert és továbbá, még ismertetlen faktorok rendkívül bonyolult kölcsönhatása miatt. Természetesen a független változók számának csökkentése a lehetséges határig itt is fontos cél.

2.2. Humán vizsgálatok

Az endothel funkció *humán in vivo* vizsgálatára többféle módszer áll rendelkezésünkre.

2.2.1. Laboratóriumi vizsgálatok

Rendkívül fontos és rohamosan fejlődő experimentális terület, de a rutinszerű klinikai elterjedésnek több gátja van. A faktorok többnyire abluminalisan szabadulnak fel, a vérszint változása nem tükrözi kellő mértékben a szöveti változásokat. A módszerek érzékenyek, nagy labo-

rátoriumi gyakorlatot igényelnek, esetenként relatíve bonyolult vérvételi, tárolási és feldolgozási technika kívánatos. Nem utolsósorban ezek a módszerek rendkívül drágák. Egy faktor vizsgálata önmagában többnyire nem elegendő, több faktor együttes, egyidejű vizsgálata célszerű, mely ismét költségnövelő tényező. Ha ezeket a faktorokat lokálisan, például a sinus coronariis vérében vizsgáljuk, akkor a vizsgálat már természetesen invazív.

2.2.2. Pletizmográfia, lézer doppler

Pletizmográfot használhatunk a véráramlás és a perifériás értónus mérésére. A vizsgálat során intraartériás endothel stimuláló anyag, általában acetilkolin (Ach) beadása után fellépő változások alapján, indirekt módon becsüljük meg a perifériás rezisztencia erek Ach receptor dependens endothel funkcióját.⁸ A módszer jól reprodukálható. Hátránya az, hogy az artériás gyógyszerbevitel miatt artéria punkcióra van szükség. Újabban egyes vizsgálatok transzdermalis bevitellel próbálkoznak

Lézer doppler:

Transzdermalis gyógyszer bevitel hatására bekövetkezett áramlás-változást lehet tanulmányozni a kéz kis ereibe, melyből a kiserek endothel funkciójára lehet következtetni. Ezzel a módszerrel hazai kutatócsoportnak vannak egyre nagyobb tapasztalatai.

2.2.3 Képpalkotó eljárások:

A klinikai kutatás során az endothel funkció megítélésének legelterjedtebben használt módszerei az erek átmérőjének változását vizsgálják az endothelt érő különböző humorális (általában acetilkolin) és mechanikai ingerek (magnövelt áramlás) hatására. Normális endothel funkció esetén vazodilatátor válasz észlelhető, kóros endothel funkció esetén, például atherosclerosisban, Ach hatására a coronaria artériák vasoconstrictiója következik be.

2.2.3.1. Invazív módszerek:

Artéria coronariák vizsgálatánál a kvantitativ coronarographiát használják az érátmérő változásának pontos megítéléséhez. Ezen módszerrel coronaria sclerosisban, illetve annak rizikófaktora fennállása esetén kóros endothel funkció mutatható ki az artéria coronariákban. A coronarographia invazív és költséges volta lehetetlenné teszi az atherosclerosis hosszú preklinikai fázisa alatt az endothel funkció rutinszerű vizs-

gálatát ezzel a módszerrel.

2.2.3.2. Nem invazív módszerek:

A 90-s évek elején fejlesztettek ki egy olyan nem invazív technikát, mely a végtag artériák, felnőtteknél az artéria brachialis, endothel függő dilatációját nagy felbontású ultrahang kép segítségével vizsgálja.⁹ Az alkar leszorítását, majd a leszorítás felengedését követő átmenetileg megemelkedett véráramlás normál endothel funkció esetén az artéria dilatációját eredményezi. Az elvégzett in vivo kísérletek, melyeket NO termelés antagonistáinak adása mellett végeztek, arra utalnak, hogy ezen megváltozott áramlás okozta dilatáció (flow mediated dilatation = FMD, magyar megfelelője áramlásfüggő dilatáció ÁFD) emberben elsősorban az adott artéria endotheljének NO termelésétől függ. Ugyancsak igazolták, hogy az artéria brachialis és az artéria coronariák endothel-függő vazodilatációja között szoros a korreláció. Az ÁFD vizsgálata napjainkig az egyetlen rutinszerűen használható, viszonylag olcsó, nem invazív endothel funkció vizsgálat.^{10,11,12}

3. Endothel funkció javításának terápiás lehetőségei

Figyelembe véve a már tárgyalt számos tényezőt, mely endothel diszfunkcióhoz vezet, nem meglepő, hogy számos gyógyszeres és nem gyógyszeres lehetőség van az endothel funkció javítására.

Az endothel funkció javítását célzó terápiás lehetőségek a vasodilatáció, a gyulladásgátlás, a trombózis-készség csökkentése és az anti-proliferációs hatások irányába hatnak. Vagy az úgynevezett „Jó oldalon” álló faktorok szintézisének és kiválasztásának fokozása, vagy az úgynevezett „Rossz oldalon” álló faktorok szintézisének, illetve kiválasztásának csökkentése a cél. Egy faktor megváltoztatása természetesen a rendszer egészére kihat, és reakciók sorozatát indítja be és eredményeként egy új egyensúlyi állapot jön létre. A reakciók egy része a beavatkozás után másodpercekkel megindul (pl. NO release) de az endothel funkció végleges adaptációja hónapokig eltarthat (pl. egyes gén regulációk).

3.1. Életmód

A zsírszegény diétának, a fizikai tréningnek, a dohányzás elhagyásá-

nak kedvező hatása mellett az endothel funkciót több gyógyszer is javítja.

Legtöbb bizonyíték a lipid csökkentők, a szöveti ACE gátlók és a Ca antagonisták endothel funkciót javító hatása mellett szól. A teljesség kedvéért egyéb szerek kedvező hatását is meg kell említeni.

3.2. Gyógyszerek

3.2.1. Lipidcsökkentők

A hyperlipoproteinémiás egyéneknél észlelt endothel funkció károsodás alapján okkal várható, hogy a lipid csökkentő terápia javítja az endothel funkciót. A kérdésben az irodalmat áttekintve konszenzus van. A cholestyramine és a fibrátok is javítják az endothel funkciót, de legtöbb a bizonyíték a statinok kedvező hatására. Az endothel funkció javulása viszonylag gyorsan bekövetkezik. Mérsékelt hiperkoleszterinémia esetén alkalmazott egy hónapos simvastatin (20 mg/die) kezelés már szignifikánsan javította az endothel függő vasodilatációt, mely javulás a harmadik hónap végén még kifejezettebb volt.¹³ Több tanulmány igazolta, hogy a statinokkal elért koleszterin csökkentés csökkentette az ischaemias periódusok számát és időtartamát (total ischaemic burden).

3.2.2. ACE gátlók:

Kísérleti és klinikai bizonyítékok egész sora támasztotta alá, hogy az ACE gátlók védelmet biztosítanak az atherosclerosisra illetve annak szövődésével szemben. A renin-angiotenzin rendszer és az endothel funkció között szoros a kapcsolat. Az ACE szabályozza az egyensúlyt a vasoconstrictorok és vasodilatatorok, a növekedési faktorok és azok inhibitorai, a proinflammatorok és anti-inflammatorok, a thrombotikus és fibrinolitikus faktorok között. Az ACE inhibitorok vasculoprotectiv hatása többszörösen, az angiotenzin II képződés és a bradykinin lebontás gátlása útján érvényesül. Az ACE gátlók és a bradykinin B2-receptor blokkolók együttes adásakor kapott eredmények amellől szólnak, hogy a bradykinin hatás szerepe jelentősebb, mint az angiotenzin II keletkezésének gátlása.¹⁴ Az ACE gátlás endothel funkciót javító hatása szempontjából az irodalmi adatok ellentmondásosak. Endothel funkció javítást mutattak ki egyes szerzők, míg mások az ACE gátlást e szempontból hatástalannak talál-

ták. Ezen eltérés részben abból adódhat, hogy a csoport egyes tagjai között valószínűleg különbség van az endothel funkcióra gyakorolt hatás tekintetében, melynek oka lehet a szöveti ACE-hez való eltérő affinitás.¹⁴ Diabetesben, hyperlipidemiában és dohányzóknál az ACE gátlás hatása még kifejezettebb, ami mögött magyarázatként ezen állapotokban az angiotenzin receptorok fokozott expressziója állhat.

3.2.3. Ca antagonisták

Pár éve derült fény arra a meglepő tényre, hogy a Ca⁺⁺ antagonisták értágító hatásának egy része endothel függő. Az a tény, hogy a Ca⁺⁺ antagonisták vasodilatator hatása csökkenthető a NO szintézis gátlásával arra utal, hogy a vasodilatator hatás endothel függő komponense NO felszabadulás útján érvényesül. A nifedipin, amlodipin, lacidipin mellett a verapamil is kedvező hatással van az áramlásfüggő dilatációra.¹⁵

3.2.4. Hormonpótló kezelés, anti-oxidánsok

Több tanulmány igazolta az oestrogen pótlás kedvező hatását az endothel funkcióra menopausa utáni nőknél. Ezen kedvező hatás mind a nagyobb artériákban, mind a rezisztencia erek szintjén érvényesül.

Atherosclerosisban az akut C-vitamin-adás javította az ÁFD-t.

Ennek ellenére atherosclerosisban a hormonpótlás és az antioxidánsok adása mellett szóló egyértelmű bizonyíték hiányzik, emiatt coronaria betegeknek, jelen tudásunk szerint, rutinszerűen ezek nem ajánlhatók.

3.2.5. L-Arginine

Az L-Arginin az NO prekursora, így érthető szerepe az endothel funkció javításában.

3.2.6. Folsav

A folsav csökkenti a homocystein szintjét, azáltal, hogy a methionint metabolizáló enzimet indukálja. Hyperhomocysteinemiásoknál 8 hetes folsav kezelés javította az artéria brachialis endothel-függő dilatációját.

3.2.7. Aspirin

Újabban igazolták, hogy az aspirin a trombocita aggregáció csökkenése mellett javítja az endothel funkciót, valószínűleg a vasoconstrictor prosztaglandinok szintézisének gátlása révén.

3.3. Génterápia

Állatkísérletekben az NO-szintáz gén transzfer után megfigyelt bizta-

tó eredmények humán vonatkozású következményeit még korai megítélni.

Irodalomjegyzék:

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* Nature 1980;288:373-376
2. Lüscher TF, Barton M. *Biology of the endothelium.* Clin Card. 1997; 20 (Suppl II): II-3 - II-10.
3. Griendling KK, Miner CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. *Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells.* Circ Res. 1994; 74: 1141-1148.
4. Nagy L, Tarján J, Szabó F, Iványi J, Németh L, Kovács LG, Róth E. *Oxidatív stressz és endothel funkció.* Magyar Belorvosi Archivum 1999; 52: 471-476.
5. Libby P. *Inflammatory and immune mechanisms in atherogenesis.* In: Leaf A, Weber PC eds. *Atherosclerosis Reviews* 1990; 21: 79-89.
6. Alexander RW. *Hypertension and pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective.* Hypertension. 1995; 25: 155-163.
7. Gibbons GH, Dzau VJ. *The emerging concept of vascular remodelling* N Eng J Med 1994, 330: 1431-1438.
8. Chowienzyk PJ, Kneale BJ, Brett SE, Paganga G, Jenkins BS, Ritter JM. *Lack of effect of vitamin E on L-arginine-responsive endothelial dysfunction in patients with mild hypercholesterolaemia and coronary artery disease.* Clin Sci 1998;94:129-134.
9. Celermajer, DS et al. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis* Lancet 1992; 340:1111-15.
10. Lajos Nagy, Jenő Tarján, Marianna Sámóczy, Imre Kovács, János Takács. *Effect of benazepril on endothelial function in previously untreated hypertensive patients* American Journal of Therapeutics. 1998. 5: 233-236.
11. Nagy Lajos, Tarján Jenő, Németh László, Tóth Kálmán, Róth Erzsébet. *Krónikus anémia hatása az artéria brachialis áramlásfüggő dilatációjára.* Orvosi Hetilap 1998. 139 (52): 3125-3128.
12. L. Nagy, F Szabó, J. Iványi, L. Németh, G.L Kovács, J. Palatka, J. Tarján, K. Tóth, E. Róth. *A method for detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity: flow mediated vasodilatation of the brachial artery* Exp Clin Cardiol 2001; 6: 87-92.
13. Driscoll G, Green D, Taylor RR. *Simvastatin, an HGM-coenzyme-A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month.* Circulation. 1997; 95: 1126-1131.
14. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charboneau F. *A comparative study of four anty-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease.* J Am Coll Cardiol. 1998; 31(2 Suppl A): 327A.
15. Nagy L, Tarján J. *Lacidipin hatása az artéria brachialis áramlásfüggő dilatációjára.* Card Hung 1999(suppl.3): 54-56.