

Nina Hojs¹, Eva Hrovat²

Vasa vasorum in ateroskleroza koronarnih arterij

Vasa Vasorum and Atherosclerosis of Coronary Arteries

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: koronarna arterioskleroza, vasa vasorum, vnetje, neovaskularizacija

Vasa vasorum (žile žil) so arteriole, kapilare in venule, ki prehranjujejo velike arterije in vene. Izvirajo iz same žile, če govorimo o arteriji, vasa vasorum za vene pa izhajajo iz spremljajočih arterij. Ateroskleroza je sistemska, kronična, vnetna, fibroproliferativna, angiogena, protrombotska multifaktorska bolezen tunike intime arterij, ki jo povzroča kopičenje spremenjenih lipoproteinov nizke gostote in hemodinamski stres. Zvišan nivo holesterola LDL je prvi pogoj za razvoj ateroskleroze. Odvečen holesterol LDL se infiltrira, kopiči in modifikira znotraj tunike intime arterij. Povzroči aktivacijo endotelijskih celic in s tem prehod levkocitov v subendotelijski prostor. Makrofagi in limfociti znotraj tunike intime arterij sprožijo vnetni odgovor in poškodbo tkiva. Tvori se leha in zadebelitev tunike intime povzroči hipoksijo ter s tem tvorbo novih žil – angiogenezo. Novo nastale vasa vasorum vzpodbujajo razvoj nestabilne lehe in s tem napredovanje ateroskleroze. Nestabilna leha lahko poči in njeno pretrganje je močno povezano z zaporo žile, ishemijo srčne mišice in infarktom.

Glede zdravljenja bolnikov z aterosklerozo se danes odpirajo mnoga vprašanja. Pozitivni vpliv statinov na zmanjšanje ateroskleroze so že potrdili, raziskujejo pa tudi druge možne načine zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: coronary arteriosclerosis, vasa vasorum, inflammation, neovascularization

Vasa vasorum («vessels of the vessel») are arterioles, capillaries and venules that nourish large arteries and veins. They are derived either from the main blood vessel itself in the case of arteries, and for veins from adjacent arteries as venous vasa vasorum. Atherosclerosis is a systemic dysfunctional endothelial, chronic inflammatory, fibro-proliferative, prothrombotic, angiogenic, multifactorial disease of the arterial intima caused by the retention of modified low-density lipoproteins, along with hemodynamic and redox stress. The first condition for the development of atherosclerosis involves high LDL cholesterol blood levels. The infiltration, retention and modification of excess LDL cholesterol in the arterial intima cause the induction of endothelial cells and consecutive migration of leukocytes into the subendothelial space. Macrophages and lymphocytes inside the arterial intima cause inflammation and tissue damage. A plaque forms, and the thickening of the intima leads to hypoxia and consecutive angiogenesis. Newly formed vasa vasorum destabilize the plaque and cause progression of atherosclerosis. An unstable plaque can rupture and this is strongly associated with vascular occlusion, myocardial ischemia, and infarction. However, vasa vasorum play a positive

¹ Nina Hojs, štud. med., Inštitut za histologijo in embriologijo, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

² Eva Hrovat, štud. med., Inštitut za histologijo in embriologijo, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

role when it comes to the regression of atherosclerosis as they may provide a pathway for the removal of intimal fat.

Many questions are raised about the best treatment for atherosclerosis. The beneficial effects of statins have already been proven, while other attractive future treatments comprise powerful immunosuppressive and antiinflammatory agents, therapeutic angiogenesis and anti-angiogenesis. Finally, vaccination is also an attractive approach to induce protective immunity.

UVOD

Vasa vasorum (žile žil) so kapilare, venule in arteriole, ki prehranjujejo velike arterije in vene. Kapilare so zgrajene iz sloja endotelijskih celic, povezanih s tesnimi stiki, zunanjo površino obdaja bazalna membrana. Venule imajo okoli endotelija še gladke mišične celice. Tako pri kapilarah kot pri venulah se na površini nahajajo periciti. Arteriole so sestavljene iz tunike intime (tanek sloj endotelijskih celic in subendotelijsko vezivo) in tunike medije (gladke mišične celice), tunika adventicija pa je slabše razvita. V nekaterih je prisotna tudi luknjičasta membrana elastika interna. Histološko jih lahko dokažemo z vitalnim in imunohistokemičnim barvanjem na gladko-mišični aktin.

Vasa vasorum se nahajajo v zunanjem delu tunike medije in v celotni tuniki adventiciji žil. Vasa vasorum za arterije izvirajo iz same žile, za vene pa iz spremljajočih arterij.

Njihova funkcija je oskrba srednje in zunanje plasti žil s hranili in kisikom. Poleg tega vasa vasorum sodelujejo pri oblikovanju aterosklerotičnih leh, ker (1):

- prenašajo renin, angiotenzin, aldosteron,
- prenašajo nativni in spremenjeni holesterol LDL,
- prenašajo substrate za angiogenezo,
- omogočajo dodatno pot vstopa vnetnih celic v intimo in vnetne spremembe na robovih fibrozne ovojnice lehe ter
- omogočajo dostop adventicijskih fibroblastov in transformirajočega rastnega dejavnika β (TGF- β) za razširitev aterosklerotične lehe.

Vasa vasorum se nahajajo samo v žilah z neko minimalno debelino (okoli 30 celičnih slojev oz. 35 do 70 elastičnih lamel). V primeru zdravih arterij se nahajajo v aorti in njenih večjih vejah. Žile, ki imajo tanjšo steno, se prehranjujejo z difuzijo skozi intimo, neposredno iz žilne svetline. Enako velja za prehrano tuni-

ke intime in notranjega sloja tunike medije velikih žil.

Na vasa vasorum vplivajo tudi vazoaktivni dražljaji, ki lahko povzročijo dilatacijo žil in s tem večji krvni pretok skozi, spodbudijo tvorbo novih žil (neovaskularizacija oz. angiogeneza) ali povzročijo zmanjšanje krvnega pretoka skozi vasa vasorum in njihovo involucijo (2).

Gostota vasa vasorum se pri različnih boleznih in s staranjem spremeni. Raziskave kažejo, da lahko uspešno prikažemo gostoto vasa vasorum z znotrajžilnim ultrazvokom (angl. *intravascular ultrasound* – IVUS) z uporabo kontrastnega sredstva z mikromehurčki (angl. *microbubble contrast enhanced intravenous ultrasound*) (3). Lep prikaz vasa vasorum omogoča tudi tridimenzionalna mikroskopska računalniška tomografija (4). V zadnjem času dobiva pomembno mesto v prikazu vasa vasorum magnetna resonanca (tudi z uporabo nanodelcev) (5).

ATEROSKLEROZA KORONARNIH ARTERIJ

Osnovne lastnosti

Ateroskleroza je sistemska, kronična, vnetna, fibroproliferativna, angiogena, protrombotska multifaktorska bolezen tunike intime arterij, ki jo povzroča kopičenje spremenjenih lipoproteinov nizke gostote in hemodinamski stres (6). Ateroskleroza je sistemska disfunkcionalna endotelijska bolezen. Pojavlja se na razcepiščih in stranskih vejah arterij. Najprej se pojavi v iliačnih arterijah, nato v aorti, koronarnih, vratnih in možganskih arterijah. Hemodinamski stres je pogoj za pojav ateroskleroze, zato se ateroskleroza ne pojavi v venah in v pljučnih žilah, kjer je pritisk nizek. Izjemoma se lahko pojavi pri pljučni hipertenziji.

Začetek razvoja ateroskleroze predstavljajo maščobne proge, ki jih najdemo že pri

mladostnikih. Tvorijo jih nakopičene, z maščobami napolnjene celice, predvsem makrofagi in limfociti T (7). Te maščobne proge nikoli ne povzročajo sindromov, kasneje se lahko razvijejo v aterosklerotično leho ali pa izginejo.

Leha je asimetrična žariščna zadebelitev tunike intime arterijske stene, ki je spočetka stabilna, kasneje pa lahko postane nestabilna. Nestabilno aterosklerotično leho tvori maščobna sredica, limfociti T in B, makrofagi, gladke mišične celice in tanka vezivna ovojnica.

Nestabilna aterosklerotična leha se lahko pretrga, kar povzroči nastanek krvnega strdka na njeni površini znotraj žilne svetline. V določenih primerih to vodi do zapore žile in s tem do srčnega infarkta. Drugi možni, a redkejši razlog za srčni infarkt je krčenje srčnih žil v območju lehe (7).

Nastanek aterosklerotične lehe

Ateroskleroza se razvija desetletja. K sedanjemu razumevanju ateroskleroze je pripomogla kombinacija raziskav na živalih in celičnih kulturah, analiza človeških leh, klinične raziskave bolnikov z akutnim koronarnim sindromom in epidemiološke študije bolezni koronarnih arterij. Ena pomembnejših raziskav je bila izvedena na miših, ki so jim odstranili gen za apolipoprotein E (apoE-knockout miši) (7). Posledica tega je bilo zvišanje ravni holesterola v krvi in spontan nastanek ateroskleroze. Pod normalnimi pogoji pri laboratorijskih miših namreč ne pride do razvoja ateroskleroze. ApoE-knockout miši so tako znanstvenikom omogočile raziskati razmerje med zvišano ravni holesterola v krvi in aterosklerozo. Ugotovili so, da je zvišan nivo holesterola LDL prvi pogoj za razvoj ateroskleroze.

Odvečen holesterol LDL se nabira in ostaja v tuniki intimi arterij, predvsem na mestih hemodinamskega stresa. Kopičenje holesterola LDL v arterijah in njegove strukturne spremembe (oksidacija, encimske spremembe) vodijo do sproščanja fosfolipidov in s tem do aktivacije endotelijskih celic (7). Posledično se na njihovi površini izrazi veliko število raznovrstnih vezavnih molekul za levkocite, ki se vežejo in pod vplivom kemokinov iz intime prehajajo v subendotelijski prostor.

Prehod monocitov v leho in njihova diferenciacija v makrofage je kritična za razvoj ateroskleroze (7). Makrofagi imajo na svoji površini dva pomembna tipa receptorjev, odstranjevalni in »toll-like« receptor (7). Odstranjevalni receptorji prepoznajo, prevzamejo in uničijo bakterijske endotoksine, apoptotične celične fragmente in oksidiran holesterol LDL. Če se slednji ne more odstranjevati iz makrofagov v primernih količinah, se v njih kopiči v obliki citosolnih kapljic. Takšne makrofage imenujemo penaste celice, ki predstavljajo prototip celic pri aterosklerozi. Na »toll-like« receptorje se vežejo bakterijski toksini, stresni proteini, oksidiran holesterol LDL, »heat-shock« protein 60 itd., ki sprožijo sproščanje vnetnih citokinov, proteaz, citotoksičnega kisika in dušikovih radikalov. Podobno se odzovejo tudi dendritične, endotelijske celice in mastociti, ki imajo na svoji površini tudi »toll-like« receptorje. Vse to vodi do vnetne reakcije in poškodbe tkiva.

V lehi so vedno prisotni tudi limfociti T. Prevladajo CD4⁺ limfociti T, ki reagirajo z na MHC II molekulah predstavljenimi antigeni (oksidiran holesterol LDL, »heat-shock« protein 60, protein klamidije) (7). Ob vezavi antigena na T limfocit pride do tvorbe množice citokinov, površinskih molekul in encimov. Možna sta dva stereotipna odgovora, tip 1 in 2 celic T pomagalk (Th1- in Th2-odgovor). Znotraj lehe je pogostejši Th1-odgovor (8, 9). Aktiviran T-limfocit se diferencira v Th1-izvirno celico, ki s pomočjo interferona γ aktivira makrofage in poveča nastajanje tumor nekrotizirajočega dejavnika in interleukina 1 (10). Vsi ti citokini spodbudijo nastanek mnogih vnetnih in citotoksičnih molekul v makrofagih in žilnih celicah. Th1-odgovor vzpodbudi vnetni odgovor in deluje kot obramba proti znotrajceličnim patogenom ter vzpodbuja razvoj ateroskleroze. Th2-odgovor pa deluje antiaterosklerotično. Lahko pa prispeva k nastanku izbočenja žilne stene z aktivacijo elastoličnih encimov. Citokini limfocitov T povzročijo nastanek velikih količin molekul nižje v citokinski kaskadi. Posledično lahko v periferni krvi zaznamo povišan nivo interleukina 6 in C-reaktivnega proteina (CRP). Povišan nivo obeh lahko ugotovimo pri bolnikih z nestabilno angino pectoris in srčnim infarktom. Višje so koncentracije, slabša je

napoved. Pri teh bolnikih lahko zaznamo tudi povišan nivo fibrinogena, interlevkina 7, interlevkina 8, liganda CD40 in C-reaktivnemu proteinu sorodnega pentraksina (7). Ugotovili so, da ima CRP večjo napovedno vrednost prvega koronarnega dogodka kot raven holesterola LDL (11).

Ravnotežje med vnetno in protivnetno aktivnostjo vpliva na razvoj ateroskleroze. Odgovor limfocitov T je pod vplivom dveh protivnetnih citokinov, interlevkina 10 in TGF- β . K antiaterosklerotični aktivnosti prispevajo tudi limfociti B, predvsem tisti iz vranice. Najverjetneje nekateri od teh tvorijo protitelesa proti fosforilholinu, ki je prisoten v oksidiranem holesterolu LDL, apoptotičnih celičnih membranah in celični steni *Streptococcus pneumoniae* (12). Pri ljudeh brez vranice so ugotovili večjo verjetnost obolenja za pnevmokoknimi okužbami in koronarno boleznijo (13). Na vnetni odgovor pa vplivajo tudi metabolični dejavniki, na primer maščobno tkivo pri bolnikih z metaboličnim sindromom tvori vnetne citokine (7).

Neovaskularizacija

Zaradi nastanka lehe se zadebeli tunika intima, in ko doseže debelino približno 500 μ m, pride do nastanka novih žil – neovaskularizacije (14). Pri aterosklerozi je glavni način neovaskularizacije angiogeneza, ki predstavlja tvorbo novih kapilar iz obstoječih kapilar. Angiogeneza je lahko del fizioloških, v primeru nepravilne regulacije pa tudi del patoloških procesov. Fiziološki procesi, pri katerih pride do angiogeneze, so celjenje ran, obnova tkiva, folikulogeneza, ovulacija in nosečnost. Bolezni, katerih sestavni del je angiogeneza, so rast in zasevki tumorjev, nevnetne bolezni mrežnice, revmatični artritis in že prej omenjena ateroskleroza.

Glavni razlog neovaskularizacije pri aterosklerozi je hipoksija, ki deluje preko od hipoksije inducibilnega dejavnika 1 α (HIF-1 α) (5). V primeru hipoksije namreč pride do aktivacije tega dejavnika, od njega odvisnih poti, mnogih tarčnih genov, vključujoč NO-sintazo in angiogeni žilni endotelijski rastni dejavnik A (5). Reaktivne kisikove spojine (ROS), ki nastajajo znotraj lehe, lahko tudi neodvisno vplivajo na povečano izražanje HIF. Hkrati pa na angiogenezo vplivata

tudi vnetje in aktivacija »toll-like« receptorjev. Nove vasa vasorum nastanejo v tuniki intimi in mediji. Kar 96,5 % jih izvira iz tunike adventicije žil in le 3,5 % iz žilne svetline (15).

Novonastale vasa vasorum vzpodbujajo razvoj nestabilne lehe in s tem napredovanje ateroskleroze. Služijo predvsem kot pot levkocitov do lehe. Dokazali so, da je količina izraženih adhezijskih molekul na površini endotelijskih celic (adhezijska molekula 1 (VCAM-1), E-selektin in znotrajcelična adhezijska molekula 1 (ICAM-1)) na novo nastalih vasa vasorum 2- do 3-krat večja kot na površini endotelijskih celic v svetlini arterij (16, 17). Nove žile služijo tudi kot pot za infiltracijo makrofagov v razvitih, z maščobami bogatih lehah (18).

S prodiranjem novih žil v leho lahko vasa vasorum počijo in to vodi do krvavitve znotraj lehe. To vzpodbudi fagocitozo trombocitov in eritrocitov ter s tem nabiranje železa, aktivacijo makrofagov, nastanek ceroida in penastih celic, kar poveča nabiranje maščob znotraj aterosklerotične lehe. Membrana eritrocitov vsebuje namreč veliko količino holesterola. Hkrati pa hemoglobin (Hb), ki se sprosti iz eritrocitov, vzpodbuja napredovanje ateroskleroze. Povzroča aktivacijo makrofagov, oksidativno poškodbo tkiva s hemskim železom, tvorbo ROS, lahko pa aktivira tudi vnetni transkripcijski dejavnik NF- κ B, ki povzroči vnetje in angiogenezo (5). Prvi način obrambe proti oksidativnim vplivom Hb je hitra in nepovratna vezava proteina haptoglobina (Hp) s Hb. Hp prepreči sprostitve hemskega železa, hkrati pa tudi sodeluje pri odstranjevanju Hb. Znotraj žil se kompleks Hp-Hb odstranjuje s pomočjo jeter (90 %) ali monocitov (10 %) (5). Izven žil pa se odstranjuje pod vplivom vezave na membranski receptor CD163 makrofaga (19). Način odstranitve je odvisen od genotipa Hp. Obstajata namreč dva alela (Hp-1 in Hp-2), ki ju najdemo na Hp-lokusu kromosoma 16q22 (5). Proteinska produkta se med seboj strukturalno in funkcijsko razlikujeta. Hp-2 je večji in zato verjetno težje prehaja čez žilno steno. Hp-1 bolje kot Hp-2 prepreči od Hb odvisen oksidativni stres ter nastanek ROS. Kompleks Hp-1-Hb je hitreje odstranjen kot kompleks Hp-2-Hb, hkrati pa kompleksa povzročita različen odgovor ob vezavi na receptor CD163.

Kompleks Hp-1-Hb vzpodbudi protivnetni in citoprotektivni odgovor preko interleukina 10 (5). Kompleks Hp-2-Hb pa izrazito poveča oksidativni stres makrofaga, mobilizacijo Ca^{2+} in tvorbo inozitoltrifosfata (IP3) (5). Ta kompleks deluje preko vnetnega transkripcijskega dejavnika NF- κ B. Torej vezava kompleksa Hp-1-Hb z receptorjem CD163 vodi k stabilizaciji lehe, medtem ko vezava kompleksa Hp-2-Hb z istim receptorjem vodi k napredovanju in nestabilnosti lehe.

Vasa vasorum kot pot levkocitov in makrofagov do lehe ter kot vir krvavitve znotraj lehe predstavljajo dejavnik, ki prispeva k nestabilnosti lehe in razvoju ateroskleroze. Edina vloga vasa vasorum, ki vodi k regresiji ateroskleroze, je odstranjevanje maščob iz tunike intime v primeru ustreznega koncentracijskega gradienta holesterola LDL čez žilno steno.

Nestabilna aterosklerotična leha

Nastala leha je sprva stabilna, kasneje pa lahko postane nestabilna. Nestabilna leha vsebuje naslednjih pet elementov (6, 20):

- veliko maščobno sredico, ki nastane kot rezultat smrti z maščobami napolnjenih makrofagov (penastih celic) in s kopičenjem maščob v zunajceličnem prostoru (k temu pripomorejo tudi membrane eritrocitov),
- tanko fibrozno ovojnico,
- vnetne spremembe na robovih fibrozne ovojnice,
- zmanjšano število gladkomišičnih celic znotraj fibrozne ovojnice in
- povečano angiogenezo v tuniki intimi in mediji.

Za nestabilno leho je značilno, da ima višjo temperaturo kot stabilna leha, kar je posledica vnetnih procesov v lehi in povečanega pretoka krvi zaradi angiogeneze (1).

Nestabilna leha lahko počí, kar pomeni, da se pretrga njena vezivna ovojnica in maščobna sredica (ki je močno trombogena) je izpostavljena krvi (20). Na površini lehe se zato tvori krvni strdek, ki pa ne povzroči nujno zaustavitve pretoka krvi skozi koronarno žilo in s tem srčnega infarkta. Pogosto ista nestabilna leha večkrat počí brez posebnih kliničnih znakov. Pretrganje lehe je torej močno

povezano (toda ni enako) z zaporo žile, ishemijo srčne mišice in infarktom (20).

Kaj sploh povzroči pretrganje lehe? Možen razlog je endotelijska erozija (7). Drugi možni razlog, ki je pogostejši, je tvorba različnih molekul (vnetni citokini, proteaze, dejavniki strjevanja krvi, radikali in vazoaktivne molekule) pod vplivom aktiviranih makrofagov, limfocitov T in mastocitov na področju pretrganja lehe (7). Te molekule onemogočajo nastanek stabilne vezivne ovojnice, razgrajujejo kolagen znotraj ovojnice, hkrati pa vzpodbujajo nastanek krvnega strdka. Pri aktivaciji lehe sta posebej pomembni matriksna metaloproteinaza in cisteinska proteaza (7). Različni predstavniki teh dveh encimskih družin se nahajajo v lehi in lahko razgrajujejo njen matriks. Njihovo delovanje na leho še ni popolnoma razjasnjeno, vsekakor pa spreminijo strukturo lehe.

Čeprav večje lehe raje počijo, je večja nevarnost miokardnega infarkta ob pretrganju manjše lehe (20). Razlog za to je najverjetneje večje število manjših leh in s tem večja verjetnost, da le-te počijo. Pogostejše pride do raztrganja nestabilne aterosklerotične lehe pozimi, zjutraj, v ponedeljek, ko smo jezni, prestrašeni in utrujeni od napora (1).

Regresija lehe

Lehe se med seboj razlikujejo po količini na novo nastalih vasa vasorum. Število vasa vasorum se pomembno zviša v lehah s srednje in zelo obsežnim vnetjem. Največje število vasa vasorum imajo pretrgane lehe, najmanjše število pa fibrokalcinirane lehe (21). Obstajajo različne hipoteze o pomenu vasa vasorum pri regresiji lehe, ki jih je treba potrditi z nadaljnjimi raziskavami (5). Vasa vasorum omogočajo prenos lipoproteinov nestabilne lehe iz intime skozi adventicijo. Po odstranitvi maščob sledi regresija vasa vasorum in s tem stabilizacija lehe. Najverjetneje je zmanjšanje števila vasa vasorum znotraj lehe znak za njeno stabilizacijo (22).

Možnosti zdravljenja

Glede zdravljenja bolnikov z aterosklerozo se danes odpirajo mnoga vprašanja. Vsekakor bo k zdravljenju ateroskleroze veliko pripomoglo dejstvo, da gre za vnetno bolezen. Raziskujejo

možnosti zdravljenja in preprečevanja akutnega koronarnega sindroma z imunosupresivnimi in protivnetnimi zdravili. Dobre rezultate so dosegli tudi s statini, ki imajo poleg znižanja maščob v krvi tudi protivnetne lastnosti. Slednje najverjetneje izvira iz sposobnosti statinov, da preprečijo nastanek mevalonske kisline. S tem preprečijo tvorbo končnega produkta – holesterola, hkrati pa onemogočijo tudi tvorbo vseh vmesnih produktov (izoprenoidnih intermediatov), ki predstavljajo del strukture znotrajceličnih signalnih molekul. Statini poleg tega povečajo fibrinolizo in nastajanje endotelijskega dušikovega oksida, zmanjšajo pa tudi aktivnost trombocitov. Pozitivni vpliv statinov na zmanjšanje ateroskleroze potrjujeta dve raziskavi, kjer je zmanjšanje vnetja neodvisno od zmanjšanja količine serumskega holesterola pripomoglo k boljšemu kliničnemu izidu (23, 24). Še vedno je odprto vprašanje o uspešnosti in varnosti terapevtske angiogeneze, vzpodbujene z angiogenetskimi dejavniki (npr. VEGF), in uporabi antiangiogenetskega zdravljenja (25). Trenutno obstajajo ideje o treh načinih zdrav-

ljenja z zaviralci angiogeneze, s katerimi bi vplivali na vasa vasorum že pred oz. med pojavom bolezni (14). Prvi način zdravljenja bi deloval kot primarna preventiva in bi preprečeval nastanek in rast lehe. Drugi (sekundarna preventiva) bi zmanjšal velikost in maso lehe, pri tretjem pa bi poskušali stabilizirati nestabilno aterosklerotično leho (14). Za preprečitev pojava ateroskleroze se razmišlja tudi o cepljenju proti antigenom, ki so povezani z boleznijo (*Chlamydia pneumoniae*, oksidirani holesterol LDL, »heat-shock« protein 60 itd.) (7). Poskusi na živalih so bili uspešni, toda pred raziskavami na človeku je treba izboljšati pripravo antigenov za cepivo, problem pa predstavlja tudi usihanje koncentracije protiteles po cepljenju, medtem ko je koncentracija škodljivih antigenov, npr. delcev LDL, relativno konstantna.

ZAHVALA

Avtorici se zahvaljujeta prof. dr. Danijelu Petroviču, dr. med., za mentorstvo pri seminarju iz histologije in vzpodbudo pri nastanku članka.

LITERATURA

- Hayden MR, Tyagi SC. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: a malignant transformation. *Cardiovascular Diabetology* 2004; 3: 1. Dosegljivo na URL: <http://www.cardiab.com/content/3/1/1>
- Williams JK, Heistad DD. The vasa vasorum of the arteries. *J Mal Vasc* 1996; 21 Suppl C: 266–9.
- Carlier SA, Kakadiaris IA, Dib NM, et al. Vasa vasorum imaging: a new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 164–9.
- Fuchs S, Kornowski R, Leon MB, et al. Anti-angiogenesis: A new potential strategy to inhibit restenosis. *Int J Cardiovasc Intervent* 2001; 4: 3–6.
- Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, et al. Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113: 2245–52.
- Hayden MR, Tyagi SC. Arteriogenesis: Angiogenesis within unstable atherosclerotic plaque – interactions with extracellular matrix. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2: 218–27.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–95.
- Frostegård J, Ulfgrán AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145: 33–43.
- Uyemura K, Demer LL, Castle SC, et al. Cross-regulatory role of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996; 97: 2130–8.
- Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, et al. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 713–58.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–65.
- Binder CJ, Hökkö S, Dewan A, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med* 2003; 9: 736–43.
- Witztum JL. Splenic immunity and atherosclerosis: a glimpse into a novel paradigm? *J Clin Invest* 2002; 109: 721–4.
- Isner JM. Cancer and atherosclerosis. The broad mandate of angiogenesis. *Circulation* 1999; 99: 1653–5.
- Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Hum Pathol* 1995; 26: 450–6.

16. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TM, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993; 92: 945-51.
17. O'Brien KD, McDonald TM, Chait A, et al. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996; 93: 672-82.
18. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2293-300.
19. Graversen JH, Madsen M, Moestrup SK. CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 309-14.
20. Heistad DD. Unstable coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 2003; 349: 2285-7.
21. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004; 110: 2032-8.
22. Moreno PR, Purushothaman KR, O'Connor WN, et al. Increased inflammation and neovascularization in diabetes atherosclerosis is no longer present in fibrocalcific plaques: a marker of stabilization? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: A402.
23. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-8.
24. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
25. Ware JA. Too many vessels? Not enough? The wrong kind? The VEGF debate continues. *Nat Med* 2001; 7: 403-4.

Prispelo 11. 12. 2007