

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
BIOLOĢIJAS FAKULTĀTE

**Citokīnu un adhēzijas molekulu koncentrācijas serumā kā endotēlija
disfunkcijas pakāpes rādītāji**

Inga Bormane

Promocijas darbs

Rīga, 2011

Citokīnu un adhēzijas molekulu koncentrācijas serumā kā endotēlija disfunkcijas pakāpes rādītāji

Darba autore: Inga Bormane

Darba vadītājs: Asoc.prof. Dr.biol. Pēteris Tretjakovs

Darba zinātniskais konsultants: Prof. Dr.hab.biol. Juris I. Aivars

Recenzenti:



Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā «Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē».

This work has been supported by the European Social Fund within the project «Support for Doctoral Studies at University of Latvia».

Anotācija

Pētījuma mērķis ir novērtēt, kuru ar endotēlija šūnu funkcijām saistīto molekulu koncentrācijas serumā ir pārliecinošākie endotēlija šūnu funkcionālā stāvokļa rādītāji, kā arī noteikt atšķirīgām endoteliālās disfunkcijas attīstības stadijām raksturīgās izmaiņas. Materiāls ietver 234 personas ar plašu endoteliālās funkcijas variabilitāti. Tika noteikta endotēlija vazodilatējošā atbilde uz acetilholīna, siltuma un postokluzīvās cērpjošās asinsplūsmas stimuliem, kā arī ar endotēlija funkcijām saistītu molekulu seruma koncentrācijas. Rezultāti liecina, ka endotēlija šūnu vazodilatējošo aktivitāte pozitīvi korelē ar adiponektīna, IL-10 un IL-4, bet negatīvi – ar sE-selektīna, sICAM-1, TNF α un VEGF koncentrācijām, kā arī vairākas būtiskas rādītāju atšķirības četrās atšķirīgas endotēlija disfunkcijas pakāpes pārstāvošajās pētījuma grupās.

Atslēgas vārdi: endotēlija disfunkcija, insulīna rezistence, vazodilatācijas testi, adhēzijas molekulas, adiponektīns

Abstract

The aim of this study is to select the serum markers that are most convincing for detection of endothelial function as well as to select the markers characteristic for varied degrees of endothelial dysfunction. The study material includes 234 persons with wide variability of endothelial dysfunction. The vasodilatory response of endothelium was detected by acetylcholine-, heat- and post-occlusive shear stress-induced vasodilatation tests and serum concentrations of molecular markers associated with endothelial function was detected. The study results show positive correlations of vasodilatory function with adiponectin, IL-10 and IL-4, and negative correlations with sE-selectin, sICAM-1, TNF α and VEGF concentrations as well as several significant differences between the four study groups representing varied degrees of endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, insulin resistance, vasodilatation tests, adhesion molecules, adiponectin

Saīsinājumi

5-HT	serotonīns	<i>serotonin</i>
ACE	angiotenzīnu konvertējošais enzīms	<i>angiotensin converting enzyme</i>
Ach	acetilholīns	<i>acetylcholine</i>
ADAM	metalloproteināze un disintegrēns	<i>a metalloproteinase and disintegrin</i>
ADP	adenozīna difosfāts	<i>adenosine diphosphate</i>
AGEs	advancētie glikozilācijas galaprodukti	<i>advanced glycosilation endproduct</i>
Ang I/II	angiotenzīns I/II	<i>angiotensin I/II</i>
AP-1	aktivatorproteīns 1	<i>activator protein 1</i>
AT₁	angiotenzīna II 1.tipa receptors	<i>angiotensin II type 1 receptor</i>
ATP	adenozīna trifostāts	<i>adenosine triphosphate</i>
B2	bradikinīna receptors	<i>bradykinin receptor</i>
BH4	tetrahidrobiopterīns	<i>tetrahydrobiopterin</i>
Ca²⁺	kalcija joni	<i>calcium ions</i>
cAMP	cikliskais adenoziņa monofosfāts	<i>cyclic adenosine monophosphate</i>
cGMP	cikliskais guanoziņa monofosfāts	<i>cyclic guanosine monophosphate</i>
CYP450	citohroms P450	<i>cytochrome P450</i>
DAG	diacilglicerols	<i>diacylglycerol</i>
DNS	dezoksiribonukleīnskābe	<i>deoxyribonucleic acid</i>
ECE	endotelīnu konvertējošais enzīms	<i>endothelin-converting enzyme</i>
EDHF	endotēlija izcelsmes hiperpolarizējošais faktors	<i>endothelium-derived hyperpolarizing factor</i>
ET-1	endotelīns 1	<i>endothelin 1</i>
ET_{A/B}	endotelīna receptors A/B	<i>endothelin receptor A/B</i>
ECGF	endotēlija šūnu augšanas faktors	<i>endothelial cell growth factor</i>
FGF	fibroblastu augšanas faktors	<i>fibroblast growth factor</i>
EPCs	endotēlija progenitoršūnas	<i>endothelial progenitor cells</i>
EPO	eritropoetīns	<i>erythropoietin</i>
FAD	flavīna adenīna dinukleotīds	<i>flavin adenine dinucleotide</i>
GADPH	glicerāldehīda 3-fosfāta dehidrogenāze	<i>glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase</i>
G-CSF	granulocītu koloniju stimulējošais faktors	<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>

GLUT	glikozes transportieris	<i>glucose transporter</i>
GM-CSF	granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošais faktors	<i>granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>
GPCR	ar G-proteīnu saistītais receptors	<i>G-protein-coupled receptor</i>
GTF	guanozīna trifosfāts	<i>guanosine triphosphate</i>
GTPCH I	GTF ciklohidrolāze I	<i>GTP cyclohydrolase I</i>
H₂O₂	ūdeņraža peroksīds	<i>hydrogen peroxide</i>
HDL	augsta blīvuma lipoproteīns	<i>high-density lipoprotein</i>
HGF	hepatocītu augšanas faktors	<i>hepatocyte growth factor</i>
Hsp	karstuma šoka proteīns	<i>heat shock protein</i>
HUVEC	cilvēka nabassaites vēnas endotēlija šūnas	<i>human umbilical vein endothelial cells</i>
ICAM-1	intercellulārā adhēzijas molekula	<i>intercellular adhesion molecule</i>
IFN	interferons	<i>interferon</i>
I-κB	nukleārā faktora κB inhibitors	<i>inhibitor of nuclear factor κB</i>
IL	interleikīns	<i>interleukin</i>
IP-10	interferona-inducīblais proteīns 10	<i>interferoninducible protein 10</i>
IP3	inozitola trifosfāts	<i>inositol triphosphate</i>
IRF	IFN-reguējošais faktors	<i>IFN-regulatory factor</i>
I-TAC	interferona-inducīblais T šūnu alfa hemoatraktants	<i>interferon-inducible T cell alpha chemoattractant</i>
LDL	zema blīvuma lipoproteīns	<i>low-density lipoprotein</i>
MAPK	mitogēn-aktivētā proteīnkināze	<i>mitogen activated protein kinase</i>
MCP-1	monocītu hemotaktiskais (hemoatraktantais) proteīns 1	<i>monocyte chemotactic (chemoattractant) protein 1</i>
M-CSF	makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors	<i>macrophage colony-stimulating factor</i>
MMP	matriksa metalloproteināze	<i>matrix metalloproteinase</i>
NAD	nikotīnamīda adenīna dinukleotīds	<i>nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NF-κB	nukleārais faktors κB	<i>nuclear factor κB</i>
NO	slāpekļa oksīds	<i>nitric oxide</i>
NOS	slāpekļa oksīda sintāze	<i>nitric oxide synthase</i>
oxLDL	oksidētais zema blīvuma lipoproteīns	<i>oxidized low density lipoprotein</i>
PAF	trombocītu aktivācijas faktors	<i>platelet activating factor</i>
PAI-1	audu plazminogēna aktivatora inhibitors 1	<i>tissue plasminogen activator inhibitor 1</i>
PAR-1	proteāzes-aktivētais receptors 1	<i>protease-activated receptor 1</i>

PARP	poli-ADF-ribozes polimerāze	<i>poly-ADP-ribose-polymerase</i>
PECAM-1	trombocītu - endotēlija šūnu adhēzijas molekula 1	<i>platelet endothelial cell adhesion molecule 1</i>
PF4	trombocītu faktors 4	<i>platelet factor 4</i>
PG	prostaglandīns	<i>prostaglandin</i>
PGI₂	prostaglandīns I ₂ (prostaciklīns)	<i>prostaglandin I₂ (prostacyclin)</i>
PDGF	trombocītu izcelsmes augšanas faktors	<i>platelet derived growth factor</i>
PI3K	fosfatidil-inozitola 3 kināze	<i>phosphatidylinositol 3 kinase</i>
PIP2	fosfatidil-inozitola bifosfāts	<i>phosphatidylinositol biphosphate</i>
RNS	ribonukleīnskābe	<i>ribonucleic acid</i>
PRRs	struktūru atpazīstošie receptori	<i>pattern-recognition receptors</i>
PSGL-1	P-selektīna glikoproteīnu liganda 1	<i>P-selectin glycoprotein ligand 1</i>
RAGE	advancēto glikozilēto galaproduktu receptors	<i>receptor for advanced glycation endproducts</i>
RANTES	signālmolekula ar nosaukumu "aktivācijas-regulēta, normālu T šūnu ekspresēta un sekretēta"	<i>regulated upon activation normal T cell expressed and secreted</i>
ROS	reaktīvie skābekļa savienojumi	<i>reactive oxygen species</i>
SDF-1	stromālo šūnu faktors 1	<i>stromal cell-derived factor 1</i>
sLeX	sialil Lewis X	<i>sialyl Lewis X</i>
TF	audu faktors	<i>tissue factor</i>
TFPI	audu faktora signālceļu inhibitors	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
TGF	transformējošais augšanas faktors	<i>transforming growth factor</i>
Th1(2)	pirmā (otrā) tipa T līdzētājšūnas	<i>T helper type 1 (2) cells</i>
TIMP	metalloproteināžu audu inhibitors	<i>tissue inhibitor of metalloproteinases</i>
TLR	Toll-like receptori	<i>Toll-like receptor</i>
TKR	tirozīnkināzes receptori	<i>tyrosine kinase receptor</i>
TM	trombomodulīns	<i>thrombomodulin</i>
TNFα	tumoru nekrozes faktors α	<i>tumour necrosis factor α</i>
tPA	audu plazminogēna aktivators	<i>tissue plasminogen activator</i>
TXA₂	tromboksāns A ₂	<i>thromboxane A₂</i>
VCAM-1	vaskulāro šūnu adhēzijas molekula 1	<i>vascular cell adhesion molecule 1</i>
VEGF	vaskulārā endotēlija augšanas faktors	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VLDL	ļoti zema blīvuma lipoproteīns	<i>very low density lipoprotein</i>
VWF	Von Willebranda faktors	<i>von Willebrand factor</i>

Satura rādītājs

Ievads	11
Literatūras apskats.....	13
1. Asinsvadu endotēlija šūnu fizioloģija.....	13
1.1. Vispārējs endotēlija šūnu raksturojums.....	13
1.2. Endotēlija šūnu citoskelets.....	15
1.3. Endotēlija glikokalikss.....	16
1.4. Selektīvas barjeras funkcija.....	18
1.5. Asinsvada lūmena diametru regulējošā funkcija.....	20
Mehanotransdukcija.....	20
Slāpekļa oksīds.....	24
Prostaciklīns	26
Endotēlija izcelsmes hiperpolarizējošie faktori.....	26
Endotelīns-1.....	28
Vazokonstrikciju izraisošie prostaglandīni.....	29
Angiotenzīnu konvertējošais enzīms.....	29
1.6. Asins plūstamību regulējošā funkcija.....	31
1.7. Endotēlija šūnu dalība imūnreakcijās.....	35
Endotēlija šūnu loma limfocītu piesaistē un migrācijā no asinīm uz audiem.....	35
Adhēzijas molekulu raksturojums.....	37
Endotēlija šūnu antigēnus prezentējošā funkcija.....	40
1.8. Endotēlija šūnu izcelsme, populācijas atjaunošanās un angioģenēze.....	42
Endotēlija progenitoršūnas.....	42
Angioģenēze.....	44
2. Asinsvadu endotēlija šūnu disfunkcija.....	45
2.1. Endoteliālās disfunkcijas definīcija.....	45
2.2. Endoteliālās disfunkcijas izcelsmes mehānismi.....	46
Reaktīvie skābekļa savienojumi.....	46
Hroniski paaugstināta glikozes līmeņa ietekme uz endotēlija šūnām.....	48
BH4 deficīts.....	55
Adipocītu sintezēto signālvielu ietekme uz endotēlija šūnām.....	57
Pastiprināta argināzes aktivitāte.....	58
Asins plūsmas cērpes spēka loma.....	59
Insulīna un insulīnam līdzīgā augšanas faktora 1 (IGF-1) ietekme.....	59
2.3. Endotēlija šūnu disfunkcija aterosklerozes attīstībā.....	62
Aterosklerozes attīstības etapi.....	62
Struktūru atpazīstošie receptori (PRRs).....	64
TLR mediētā endotēlija aktivācija	67
T šūnu atbildes aktivācija.....	68
Adaptīvās imūnsistēmas loma ateroģenēzē.....	70
3. Asinsvadu endotēlija šūnu funkciju novērtēšanas iespējas.....	72
3.1. Endotēlija šūnu funkcionālās aktivitātes fizikālo parametru mērījumi.....	73
Koronārā endotēlija funkcija.....	73
Venoās oklūzijas pletizmogrāfija.....	73
Plūsmas mediētā dilatācija.....	74
Pulsa viļņa analīze.....	75
Perifēro artēriju tonometrija.....	75
Lāzera Doplera plūsmometrija.....	76
3.2. Endotēlija funkcijas ietekmējošo molekulu koncentrāciju mērījumi.....	79

3.3. Citas pieejas – endotēlija mikrodaļiņas, progenitoršūnas un glikokalikss.....	83
Endotēlija mikrodaļiņas.....	83
Endotēlija progenitoršūnas.....	84
Endotēlija glikokalikss.....	84
Materiāls un metodes.....	86
1. Pētījumā iesaistītās personas un pētījuma grupas.....	86
2. Ādas mikrocirkulācijas asinsvadu reaktivitātes testi	88
Siltuma inducētās vazodilatācijas tests.....	92
Acetilholīna inducētās vazodilatācijas tests.....	94
Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas tests.....	96
3. Transkutānais pO ₂ un pCO ₂ monitorings.....	98
4. Molekulu koncentrāciju mērījumi seruma paraugos.....	99
5. Datu statistiskās analīzes metodes.....	105
Rezultāti un diskusija.....	106
1. Vazodilatācijas testu rādītāji.....	106
1.1. Bazālā asins perfūzija ādas mikrocirkulācijā	106
LDI un LDF mērījumi.....	106
pO ₂ un pCO ₂	107
Ādas temperatūra.....	107
1.2. Endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitāte.....	120
Siltuma inducētā vazodilatācija.....	120
Acetilholīna inducētā vazodilatācija.....	120
Postokluzīvā reaktīvā hiperēmija.....	121
1.3. Endotēlija atkarīgās vazodilatācijas maksimumu sasniegšanas laiki.....	136
1.4. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmais maksimums	138
2. Endotēlija funkcijas raksturojošo molekulu seruma koncentrācijas.....	147
2.1. Iekaisuma reakcijas stimulējošie faktori.....	147
Adhēzijas molekulas.....	147
Hemokīni.....	159
Iekaisuma reakcijas aktivējošie (proinflammatorie) faktori.....	166
MPO.....	181
2.2. Iekaisuma reakcijas kavējošie faktori.....	187
2.3. Adaptīvās imūnatbildes virzienu raksturojošie citokīni.....	198
2.4. Endotēlija vazokonstriktorā aktivitāte (endotelīns).....	206
2.5. Fibrinolīzi kavējošais faktors PAI-1.....	208
2.6. Vaskuloģenēzē un asinsvadu remodelācijā iesaistītie faktori.....	215
2.7. Taukaudu sintezētie ar metabolo sindromu saistītie faktori.....	224
3. Glikozes līmeņa homeostāzes rādītāju korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.....	230
4. Pētījumā analizēto molekulu seruma koncentrāciju mērījumu piemērotība endotēlija funkcionālā stāvokļa raksturošanai.....	242
5. Atšķirīgām endoteliālās disfunkcijas attīstības stadijām raksturīgās serumā nosakāmās signālmolekulas.....	244
TĒZES.....	246
Pateicības.....	247
Literatūra.....	248
Promocijas darba rezultātus atspoguļojošo publikāciju saraksts.....	257
Promocijas darba rezultātu prezentācijas konferencēs.....	258

IEVADS

Pētījuma aktualitāte

Ar terminu „endoteliālā disfunkcija” apzīmē ģeneralizētas endotēlija šūnu funkciju pārmaiņas, ko raksturo pazemināta vazodilatatorā atbilde, samazināta prostaciklīna produkcija, paaugstināta vazokonstriktoro vielu produkcija, traucēta fibrinolīzes un iekaisuma endoteliālā kontrole, kā arī izmainīta adhēzijas molekulu ekspresija. Centrālā iezīme ir NO bioaktivitātes zudums. Endoteliālā disfunkcija ir ateroģenēzes priekšvēstnesis, kā arī būtisks faktoru diabēta mikrovaskulāro komplikāciju izcelsmē. Iespēja precīzi konstatēt endoteliālās disfunkcijas klātbūtni būtu vērtīgs līdzeklis iepriekšminēto patoloģiju agrīnā diagnostikā un novērsšanā.

Endotēlija šūnu funkcijas novērtēšanai tiek izmantoti vairāki rādītāji, kurus nosacīti var iedalīt 3 grupās.

1. *Tiešie endotēlija vazodilatējošās funkcijas mērījumi* – mērot asins plūsmas intensitāti, tiek vērtēts, vai endotēlija šūnas atbilstoši reaģē uz vazodilatējošiem stimuliem, piem., post-okluzīvo cērpjošo asinsplūsmu, siltumu, bioķīmisku mediatoru.

2. *Endotēlija sintezēto signālmolekulu koncentrāciju mērījumi* – vazokonstriktoriais faktors endotelīns (ET-1), intercellulārā adhēzijas molekula (ICAM), vaskulāro šūnu adhēzijas molekula (VCAM), E-selektīns, hemoatraktantie citokīni IL-8 un MCP-1, kā arī plazminogēna aktivatora inhibitors (PAI-1), kura summārais darbības efekts ir fibrinolīzes kavēšana. Mērot NO metabolītus plazmā, iespējams spriest par endotēlija NO-sintēzes aktivitāti.

3. *Endotēlija šūnu funkcijas ietekmējošo signālmolekulu koncentrāciju mērījumi.* Endotēlija šūnu funkcijas būtiski ietekmē, piemēram, leukocītu un adipocītu sintezētie proiekaisuma citokīni IL-1, IL-6 un TNF- α , kas endotēlija šūnās ierosina gan adhēzijas molekulu un hemokīnu ekspresiju, gan iedarbojoties uz NO sintēzes procesiem, samazina endotēlija atkarīgo vazodilatāciju. Pie tam, arī insulīna rezistence, glikoze un oksidatīvā stresa marķieri var būt noderīgi rādītāji endotēlija šūnu stāvokļa novērtēšanai, jo ir tie cieši saistīti ar endotēlija proinflammatoro aktivāciju. Hiperglikēmija izraisa dažādu glikozilētu produktu veidošanos, kas, savukārt, izraisa reaktīvo skābekļa savienojumu veidošanos un inducē endotēlija šūnās adhēzijas molekulu, IL-6 un MCP-1 ekspresiju. Parādīts arī, ka akūta hiperglikēmija tiešā veidā var samazināt NO veidošanos un pazemināt endotēlija-atkarīgo vazodilatāciju. Oksidētie LDL (zema blīvuma lipoproteīni), piemēram, inducē MCP-1 sintēzi asinsvadu endotēlija un gludās muskulatūras šūnās. Oksidatīvā stresa apstākļos, NO spontāni reaģējot ar superoksīdu, veidojas peroksinitrīts, kas kā spēcīgs oksidants reaģē ar proteīnu tirozīnu atlikumiem, veidojot nitrotirozīnus. Degradējot eNOS

kofaktoru tetrahidrobiopterīnu (BH4), peroksinitrīts izraisa eNOS atvienošanos, kā rezultātā šis enzīms pārstāj sintezēt NO, un tā vietā uzsāk papildus ROS ģenerēšanu.

Līdz ar to, par endotēlija šūnu funkcionālo stāvokli var liecināt gan to spēja paplašināt asinsvadus noteiktu provokāciju ietekmē, gan dažādu signālmolekulu klātbūtne asinīs, un kopējais iespējamo rādītāju klāsts ir ļoti plašs.

Kaut arī uzkrāto datu apjoms par endotēlija funkcionālajiem testiem un par endotēlija funkcijas raksturojošām un ietekmējošajām signālmolekulām ir ievērojams, tas nav pietiekams, lai definētu konkrētu rādītāju kopumu un standartus endoteliālās disfunkcijas noteikšanai.

Šī **darba mērķis** ir novērtēt, vai un kuru endotēlija šūnu producēto un ar to funkcijām saistīto signālmolekulu koncentrācijas serumā ir stabili endotēlija šūnu funkcionālā stāvokļa rādītāji un noteikt atšķirīgām endoteliālās disfunkcijas attīstības stadijām raksturīgās serumā nosakāmās signālmolekulas.

Atšķirībā no citiem publicētiem pētījumiem, kuros vienā paraugkopā apskatīti tikai daži atsevišķi endoteliālās disfunkcijas rādītāji, šajā pētījumā vienlaikus, vienā pētāmajā materiālā ar teorētiski plašu endoteliālās funkcijas variabilitāti, tiek apskatīts ievērojami lielāks potenciālo endoteliālās disfunkcijas rādītāju kopums. Šāds pētījuma dizains ļauj iegūt visaptverošāku pārskatu par minēto rādītāju pārmaiņām endoteliālās disfunkcijas attīstības gaitā un to savstarpējo mijiedarbību.

Darba uzdevumi

1. Noteikt asinsvadu endotēlija atkarīgās vazodilatācijas testu parametru un ar endotēlija funkcijām saistīto signālmolekulu atšķirības pētījuma grupās.

2. Noteikt endotēlija atkarīgās vazodilatācijas testu parametru un ar endotēlija funkcijām saistīto signālmolekulu savstarpējās korelācijas.

3. Noteikt endotēlija šūnu producēto un ar to funkcijām saistīto signālmolekulu koncentrāciju korelācijas ar insulīna rezistences rādītājiem.

4. Novērtēt, kuru pētījumā analizēto molekulu seruma koncentrāciju mērījumi ir lietderīgi endotēlija šūnu funkcionālā stāvokļa rādītāji.

5. Definēt atšķirīgām endoteliālās disfunkcijas attīstības stadijām raksturīgās serumā nosakāmās signālmolekulas.

LITERATŪRAS APSKATS

1. Asinsvadu endotēlija šūnu fizioloģija

1.1. Vispārējs endotēlija šūnu raksturojums

Asinsvadu endotēlija šūnas izklāj visu asinsvadu iekšējo virsmu, atdalot cirkulējošās asinis no audiem. Endotēlija šūnas gan morfoloģisko, gan funkcionālo īpašību ziņā ir heterogēnas, kas saistīts ar to atšķirīgajām lomām dažādos asinsvados, audos un orgānos. Lielajos asinsvados esošo endotēlija šūnu piedalās asinsvadu tonusa un asinsspiediena regulācijā. Kapilāros esošo endotēlija šūnu primārā funkcija ir selektīvas barjeras funkcija: barības vielu, metabolisma atkritumproduktu un signālvielu transports starp asinīm un audiem, kā arī imūnšūnu ekstravazācijas kontrole iekaisuma gadījumos. Limfātiskajiem orgāniem venulās atrodas īpašs endotēlija šūnu tips (augstais endotēlijs), kas ekspresē tikai šīm šūnām raksturīgus integrīnus, selektīvus un citas adhēzijas molekulas un regulē nobriedušo limfocītu migrāciju no asinīm uz limfu (Guyton, Hall, 2000; Khazaei et al., 2008).

Neaizvietoājama ir audu asinsapgādes regulācijas funkcija: endotēlijs regulē asinsvadu tonusu, uztverot gan apkārtējā vidē esošos bioķīmiskos signālus, gan asinsplūsmas hemodinamiskos parametrus, un par atbildi uz šiem signāliem sintezējot vazokatīvas vielas, kas izraisa konstrikciju vai dilatāciju asinsvadu gludās muskulatūras šūnās (Khazaei et al., 2008). Endotēlija šūnu regulācija ir ārkārtīgi svarīga vairākos citos organisma kopējās homeostāzes nodrošināšanai nepieciešamos procesos. Tās spēj producēt gan dotā procesa agonistus, gan antagonistus, piemēram, vazodilatorus un vazokonstriktorus, prokoagulantus un antikoagulantus, iekaisumu stimulējošas molekulas un iekaisumu nomācošas vielas, fibrinolītiskas un antifibrinolītiskas vielas, u.c. Piemēri uzskaitīti 1.tabulā. Veselam endotēlijam raksturīgs vazodilatējošs, iekaisumu un hemostāzi kavējošs mediatoru produkcijas pārsvars, turpretī vazokonstriktējošs, iekaisumu un hemostāzi veicinošs mediatoru produkcijas pārsvars raksturīgs endotēlija disfunkcijai un pro-aterogēnam stāvoklim. Bez iepriekšminētajām kā nozīmīga endotēlija funkcija jāpiemin arī asinsvadu sienīgas bazālās membrānas un augšanas faktoru sintēze un katabolisms. Endotēlijs sintezē kolagēnu 1, fibronektīnu, laminīnu, bazālo fibroblastu augšanas faktoru (BFGF), insulīnam līdzīgo augšanas faktoru 1 (IGF1), transformējošo augšanas faktoru $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), trombocītu izcelsmes augšanas faktoru (PDGF) un vaskulārā endotēlija šūnu augšanas faktoru (VEGF) (Gaugler, 2005; Esper et al., 2006).

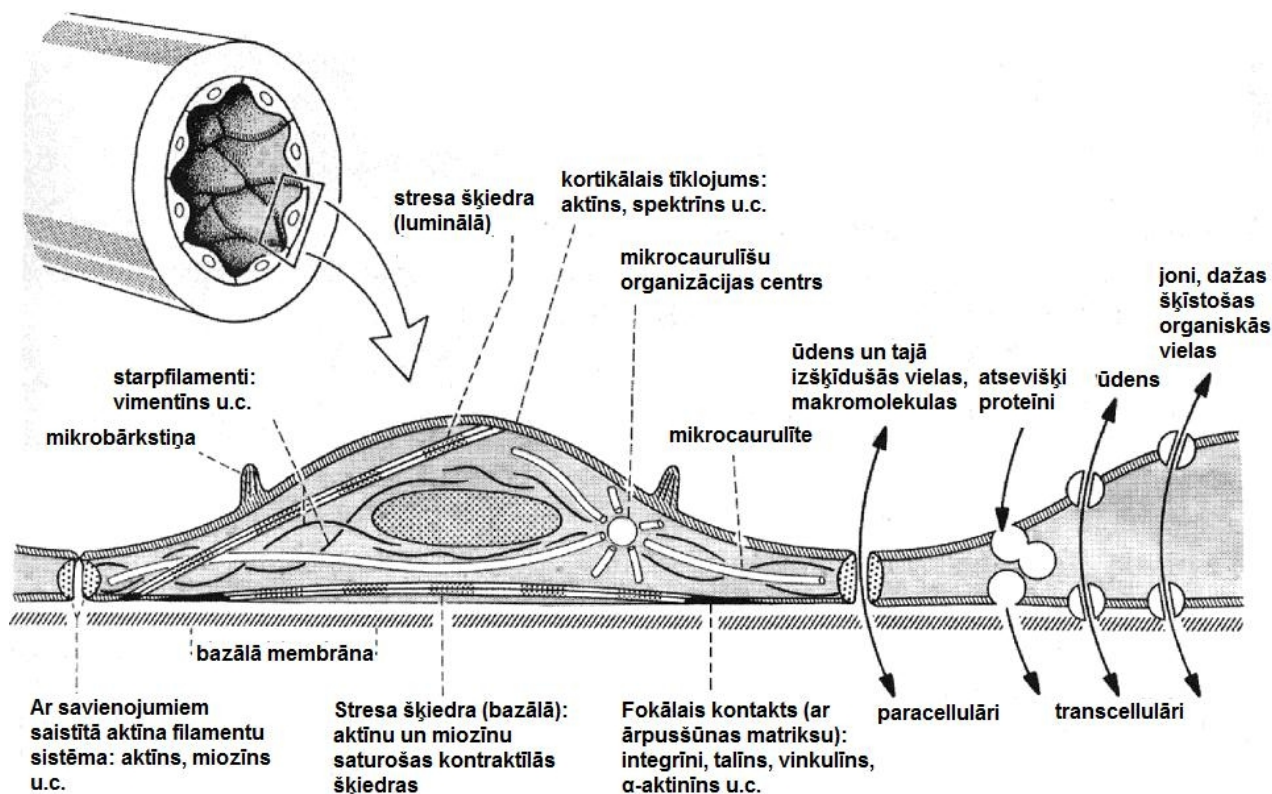
1. tabula. Funkcijas, kuru regulācijā piedalās asinsvadu endotēlija sintezētie mediatori
(Gaugler, 2005)

Funkcija	Galvenie mediatori	
Asinsvadu tonuss	Vazodilatējošie mediatori:	Slāpekļa oksīds (NO), Prostaciklīns (PGI ₂)
	Vazokonstriktori:	Endotelīns 1 (ET-1), Angiotenzīns II (AngII), Tromboksāns A ₂ (TXA ₂)
Koagulācija	Antikoagulanti:	Trombomodulīns (TM), Audu faktora signālceļu inhibitors (TFPI), Prostaciklīns (PGI ₂)
	Pro-koagulanti:	Audu faktors (TF), Proteāzes-aktīvetais receptors 1 (PAR-1), Tromboksāns A ₂ (TXA ₂)
Fibrinolīze	Antifibrinolītiskie mediatori:	Plazminogēna aktivatora inhibitors 1 (PAI-1)
	Pro-fibrinolītiskie mediatori:	Audu plazminogēna aktivators (tPA)
Imūnreakcijas	Iekaisuma mediatori:	Interleikīns 6 (IL-6), Interleikīns 8 (IL-8), Monocītu hemoatraktantais proteīns 1 (MCP-1)
	Leikocītu adhēzijas molekulas:	P-Selektīns, E-Selektīns, Intercelulārā adhēzijas molekula (ICAM-1), Trombocītu - endotēlija šūnu adhēzijas molekula 1 (PECAM-1), Vaskulāro šūnu adhēzijas molekula 1 (VCAM-1)
Trombocītu adhēzija	Trombocītus aktivējoši faktori	Von Villebranda faktors (vWF), fibrinogēns
	Trombocītu aktivāciju kavējoši faktori	Slāpekļa oksīds (NO), glikozaminoglikāni

Endotēlija sintezētās signālvielas darbojas ne tikai autokrīni un parakrīni, bet arī endokrīni. Endotēlija šūnām ir raksturīgas specializētas sekretorās granulas (*Weibel-Palade bodies*), kurās tiek uzglabāti iepriekš sintezētie enzīmi, receptori, adhēzijas molekulas un citokīni, kas atbrīvojas regulētās eksocitozes ceļā, saņemot atbilstošu aktivējošu stimulu (Guyton, Hall, 2000; Khazaei et al., 2008).

1.2. Endotēlija šūnu citoskelets

Endotēlija šūnas var veikt motorās aktivitātes, izmantojot vairākas kontraktīlo proteīnu sistēmas (1.attēls).



1.attēls. Asinsvadu endotēlija šūnu citoskeleta vispārējā organizācija
(Drenckhahan, Ness, 1997)

Kortikālais tīklojums ir kontraktīlo proteīnu sistēma, kas izklāj sarkolemmas iekšējo virsmu un atbild par šūnas integritāti, formu un elasticitāti. Tas uztver intravaskulārā spiediena izmaiņas un palielina stingumu līdz ar intravaskulārā spiediena pieaugumu. Šī struktūra arī balsta dažādus membrānas proteīnus, to vidū aneksīnu, kas regulē endo- un eksocitozi, E-selektīnus un kadherīnu, kas saistīti ar leikocītu un trombocītu adhēziju.

Ar savienojumiem saistītā aktīna filamentu sistēma atrodas starpšūnu telpā un tās kontrakcija vai relaksācija kontrolē starpšūnu telpas izmērus, līdz ar to – molekulu pārvietošanos starp asinīm un subendoteliālo telpu. Kontrahēšanos aktivē Ca^{2+} , nepiešamo enerģiju piegādā ATF. Iekaisuma citokīni, ROS, trombīns, PAF, Ca^{2+} koncentrācijas pieaugums išēmijas gadījumos, ATF izsīkums, kā arī dažādas toksiskas vielas ietekmē ar savienojumiem saistīto filamentu sistēmu, rezultātā palielinot endoteliālo caurlaidību.

Stresa šķiedras ir šķērsvītrotās muskulatūras miofibrillām līdzīgi filamentu sakopojumi, ko veido aktīna un miozīna filamentu. Šīs šķiedras šķērso šūnas citoplazmu visos virzienos. Jo lielāku spiedienu un berzi rada cirkulējošās asinis, jo vairāk veidojas stresa šķiedras. To kontrakcija un relaksācija ir atkarīga no intracelulārā Ca^{2+} un ATF klātbūtnes. Stresa šķiedru galvenā funkcija ir pielāgot šūnu formu asinsplūsmas radītajiem mehāniskajiem spēkiem un asinsvada sienas iestiepumam, samazinot šūnu bojājumu iespēju. Pieaugot plūsmai, pieaug arī tās radītais cērpes spēks, uz ko šūnas saplacinās un izvietojas asinsplūsmas virzienā, turpretī, plūsmai un cērpes spēkam samazinoties, šūnas palielina augstumu un zaudē plūsmai atbilstošu izkārtojumu (Esper et al., 2006).

Endotēlija šūnu morfoloģiskās pārmaiņas ir īpaši svarīgas kapilārajās gultnēs, jo šādi iespējams pielāgot asins plūsmas intensitāti dotā brīža nepieciešamībai. Lielas daļas kapilāru diametrs ir mazāks par asinsšūnu diametru; šeit darbojas divi mehānismi, kas ļauj asinīm virzīties pa kapilāru: 1) asinsšūnu un endotēlija šūnu **fleksibilitāte un deformējamība**, 2) abu šūnu tipu virsmas **negatīvs elektrostatisks lādiņš**, kas tās atgrūž. Endotēlija šūnu virsmas negatīvo lādiņu nodrošina siālskābe. Ja tās koncentrācija uz endotēlija virsmas samazinās, tad asinsplūsma tiek traucēta.

Endotēlija šūnu virsmas membrāna veido kaveolas, kas aizņem 5-10% no šūnas virsmas un funkcionē kā receptor-efektoru rajoni. (Esper et al., 2006)

1.3. Endotēlija glikokaliks

Glikokaliks ir negatīvi lādēts želejveidīgs pārklājums endotēlija lūminālajā virsmā (2.attēls) Tā kā kapilāri veido lielāko daļu no asinsrites sistēmas virsmas, arī lielākā daļa glikokaliksa tilpuma atrodas kapilāros. Glikokaliksa struktūras sintezē endotēlijs. Plūsmas radītais cērpes spēks darbojas kā sintēzi stimulējošs faktors.

Strukturālais sastāvs:

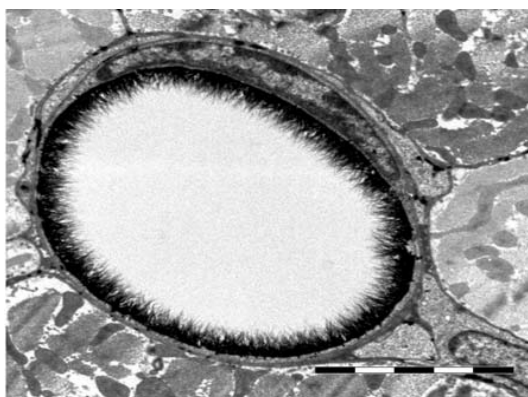
1) glikoproteīni (piem., selektīni un adhēzijas molekulas), proteoglikāni un glikozaminoglikāni satur slāņa negatīvi lādētās polisaharīdu struktūras, kā arī saista asinīs cirkulējošās molekulas un ūdeni.

2) heparāna sulfāta proteoglikāni, izmantojot noteiktus sulfācijas mehānismus, spēj saistīt ievērojamu daudzumu plazmas proteīnus un caur saviem iekšējiem proteīniem (sindekāniem un glipikāniem) funkcionē kā signāltransdukcijas molekulas.

3) hialuronāns nav pievienots proteīniem, bet saistās pie šūnu virsmas receptoriem (piem.,

CD44). Šis glikozaminoglikāns nav sulfēts un tam nav rajoni plazmas proteīnu saistīšanai, tomēr tas spēj saistīt lielu daudzumu ūdens – līdz pat 10 000 sava svara, un ir viens no būtiskākajiem glikokaliksa apjoma veidotājiem.

Glikokaliksa komponentu šķelšana un atbrīvošana pamatā notiek intracelulāro vai ar membrānu saistīto proteāžu aktivēšanas rezultātā. Lai notiktu leikocītu adhēzija pie endotēlija, ir nepieciešama glikokaliksa šķelšana; normālos apstākļos (kad nenotiek imūnreakciju aktīvēšana) leikocītu saskarsme ar endotēlija adhēzijas molekulām nenotiek, jo tās iekļauj glikokaliksā. (Van Teeffelen et al., 2007)



2.attēls. Koronārā endotēlija glikokaliksa elektronmikroskopijas attēls (B. van den Berg, Māstrihtas universitāte, publ. Lekakis et al., 2011)

Glikokaliksa loma mikrovaskulārajā perfūzijā un vielu apmaiņā

Kapilārajā vielu apmaiņā glikokaliks darbojas kā molekulārs siets, kura poru izmērus nosaka attālumam starp glikokaliksu veidojošajām šķiedrām, turpretī poru skaitu nosaka starpšūnu savienojumu izmēri un biežums. Saskaņā ar šo modeli, koloīdosmotisko spēku un pret darbojošos filtrācijas spēku starpība veidojas starp asins plazmu un glikokaliksu, nevis intersticiālo šķidrumu, kas ir būtisks papildinājums vispārpieņemtajam Stārlinga principam.

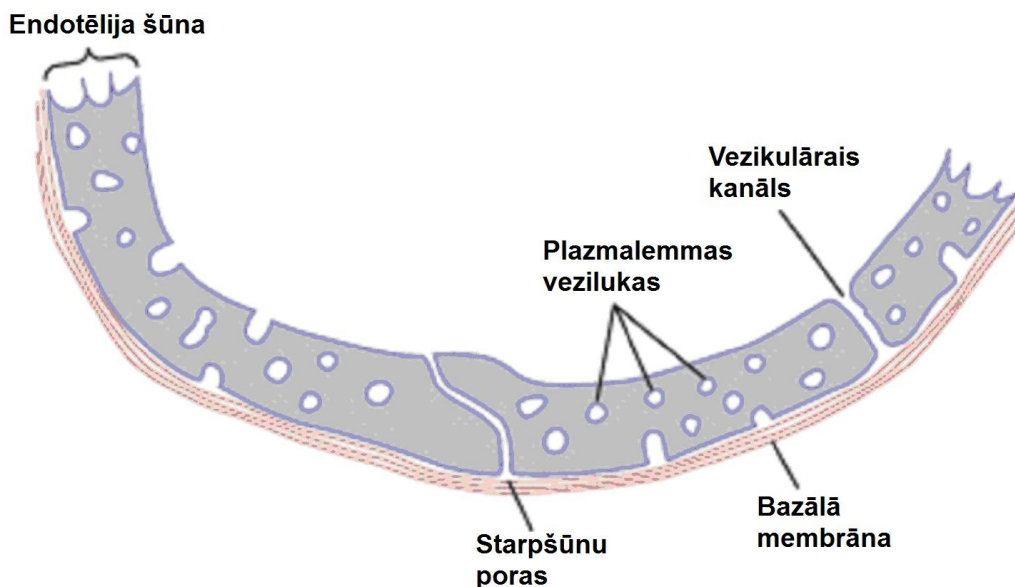
Glikokaliksa loma asinsvadu protekcijā

Pētījumos ar enzimatisku glikokaliksa degradāciju parādīts, ka tā bojājumi izraisa palielinātu leikocītu adhēziju venulās, perivaskulārās edēmas veidošanos, un plūsmas-atkarīgās NO produkcijas traucējumus gan artērijās, gan endotēlija šūnu kultūrās. Parādīts arī, ka glikokaliksa bojājumi ir viena no agrākajām skardiovaskulāro riska faktoru izraisītajām sekām. Iekaisuma un aterogēnie stimuli, piem., TNF α , išēmija un oxLDL izraisa glikokaliksa struktūru degradāciju. Turklāt, izmantojot elektronmikroskopiju parādīts, ka (pelēm) karotīdes artērijas sinusa rajonā, vietā, kas jūtīga pret aterosklerozes veidošanos, glikokaliksa slānis ir ievērojami plānāks (~100 nm)

kā asinsvadu rajonos ar zemu aterosklerozes attīstības risku (~400 nm). Ir pētījumi, kas liecina par glikokaliksa lomu cērpes spēku mehanotransdukcijā, līdz ar to plānāks glikokalikss var būt iemesls pazeminātai NO produkcijai. (Lekakis et al., 2011; Van Teeffelen et al., 2007)

1.4. Selektīvas barjeras funkcija

Primārā endotēlija šūnu funkcija ir selektīvas barjeras funkcija – barības vielu transports no asinīm uz audiem, audu vielmaiņas atkritumproduktu transports uz asinīm un signālvielu transports abos virzienos. Kapilārā līmenī, kur notiek lielākā vielu apmaiņas daļa, asinsvada sienīšu veido vienas kārtas endotēlija šūnu slānis, ko apņem bazālā membrāna. Kopējais kapilāra sienīņas biezums ir 0,5 mikrometri; kapilāra iekšējais diametrs – 4 līdz 9 mikrometri, kas ir tuvs eritrocītu un citu asinsšūnu diametram. (3.attēls) (Guyton, Hall, 2000).



3.attēls. Kapilāra sienīņas struktūra
(Guyton, Hall, 2000)

Taukos šķīstošas vielas (to vidū – skābeklis un ogļskābā gāze) šķērso kapilāra sienīšu, difundējot caur endotēlija šūnu membrānām. Ūdenī šķīstošas vielas (piemēram, pašas ūdens molekulas, nātrijs joni, hlora joni, glikoze) difundē caur starpšūnu porām. To diametrs ir 6 līdz 7 nanometri, kas ir nedaudz mazāks par albumīna molekulu un aptuveni 20 reizes lielāks par ūdens molekulas izmēru.

Endotēlija šūnās ir arī molekulāri kompleksi atsevišķu vielu transporta efektivitātes palielināšanai, piemēram, insulīna neatkarīgais glikozes transportieris GLUT-1, kam ir izšķiroša nozīme glikozes piegādei no asinīm audos.

Papildus starpšūnu porām vielu transporta funkciju veic arī endotēlija šūnu plazmalemmas vezikulas (pinocitozes/eksocitozes mehānismi), kas, saplūstot kopā, var veidot arī vezikulāros kanālus caur šūnu. Šis transporta veids gan tiek uzskatīts par kvantitātes ziņā maznozīmīgu. (Esper et al., 2006; Guyton, Hall, 2000).

2.tabula. Skeleta muskuļu kapilāru poru relatīvā caurlaidība dažādu izmēru molekulām (Guyton, Hall, 2000)

Molekula	Molekulārais svars	Relatīvā caurlaidība
Ūdens	18	1.00
NaCl	58.5	0.96
Glikoze	180	0.6
Hemoglobīns	68,000	0.01
Albumīns	69,000	0.001

Taukos šķīstošās vielas spēj šķērsot kapilāra sienīņu ātrāk, bet arī ātrums vielu apmaiņai caur porām ir liels: kaut arī poru laukums veido tikai 1/1000 daļu no kopējā kapilāru sienīņas laukuma, ūdens molekulu difūzijas ātrums starp asinīm un starpaužu šķidrumu ir 80 reizes lielākas par plazmas pārvietošanās ātrumu asinsvadā, t.i., laikā, kamēr plazma veic ceļu no viena kapilāra gala līdz otram, ūdens molekulu apmaiņa starp plazmu un starpaužu šķidrumu notiek 80 reizes. Ātrums, ar kādu dažādas ūdenī šķīstošās molekulas šķērsos kapilāra sienīņu, ir atkarīgs no to izmēriem (2.tabula). (Guyton, Hall, 2000).

Dažādos audos kapilārā caurlaidība var būt atšķirīga, jo atšķiras dominējošie starpšūnu savienojumi. Endotēlija šūnām raksturīgi trīs tipu savienojumi: blīvie savienojumi (*tight junctions*), blīvie kontakti (*gap junctions*) un kadherīna starpšūnu savienojumi (*adherens junctions*) (Khazaei et al., 2008; Liebner et al., 2006). Piemēram, smadzenēs kapilāru endotēlija šūnas savieno galvenokārt blīvie savienojumi, kas pieļauj tikai nelielu molekulu pārvietošanos. Aknu kapilāru sinusoīdos kapilārā caurlaidība ir tik liela, ka pat plazmas proteīni to šķērsos ar ūdenim līdzīgu ātrumu. Citos audos kapilārā caurlaidība plazmas proteīniem ir ļoti niecīga. Nieru glomerulāro kapilāru endotēlija šūnas šķērsos ir īpašas papildu poras (*fenestrae*), kas nodrošina intensīvu mazu molekulu (un jonu) filtrāciju. (Khazaei et al., 2008; Guyton, Hall, 2000).

Turklāt, endotēlija slāņa caurlaidība nav konstants, bet gan mainīgs lielums. To ietekmē

starpšūnu savienojumi, šūnu virsmas proteīni, virsmas membrānas elektrostatisks lādiņš, kā arī bazālās membrānas sastāvs. Iekaisuma mediatori, piem., trombīns un histamīns, iedarbojoties uz endotēlija starpšūnu savienojumiem, minūšu laikā spēj palielināt endoteliālo caurlaidību. Iespējamais mehānisms: starpšūnu savienojumu proteīnu fosforilācija, kam seko aktīna-miozīna šķiedru kontrakcija un starpšūnu telpas palielināšanās.

Arī pašu endotēlija šūnu producētie faktori var modulēt endoteliālo caurlaidību. Piemēram, endoteliālās NO sintēzes inhibēšana caurlaidību samazina. VEGF, ET-1, AngII un iekaisuma citokīni (TNF un IL-1) ir endoteliālo caurlaidību palielinoši faktori. (Khazaei et al., 2008)

1.5. Asinsvada lūmena diametru regulējošā funkcija

Endotēlijs regulē asinsvadu tonusu (līdz ar to – asinsvadu lūmena diametru un audu asinsapgādi), uztverot gan apkārtējā vidē esošos bioķīmiskos signālus, gan asinsplūsmas hemodinamiskos parametrus, un par atbildi uz šiem signāliem sintezējot vazoaktīvas vielas, kas izraisa konstrikciju vai dilatāciju asinsvadu gludās muskulatūras šūnās (Khazaei et al., 2008). 4.attēlā parādīts shematisks endotēlija izdalīto vazoaktīvo vielu un faktoru, kas ierosina šo vielu izdali, kopsavilkums.

Mehanotransdukcija

Endoteliālo šūnu virsmās (gan luminālajā, gan blakus esošajām endotēlija šūnām vērstajā, gan pret bazālo membrānu vērstajā) atrodas mehanoreceptori, kas uztver asins plūsmas radītos mehāniskos spēkus. Aktivējoties šiem receptoriem, tiek iedarbināts komplekss intracelulāro signālceļu tīkls – mehanotransdukcija. Liela daļa no aktivētajiem signālceļiem dažādos līmeņos saplūst ar mitogēn-aktivēto proteīnkināžu (MAPKs) signālkaskādi.

Mehanotransdukcijas signālceļu tīkla shēma redzama 5.attēlā. Asinsplūsmas radīto mehānisko spēku uztver endotēlija luminālajā virsmā esošie mehanoreceptori: jonu kanāli (K⁺, Ca²⁺, Na⁺, Cl⁻), G-proteīni, membrānas kaveolas, tirozīnkināzes receptori (TKRs), NADPH oksidāze un ksantīnoksidāze, plazmatiskās membrānas lipīdu dubultslānis un heparāna sulfāta proteoglikāni. Mehāniskie signāli ar citoskeleta palīdzību tiek pārvadīti arī uz virsmām, kas vērstas pret starpšūnu savienojumiem un bazālo membrānu, kur tiek aktivēti integrīni un PECAM-1 / Flk-1 mehanosensorais komplekss.

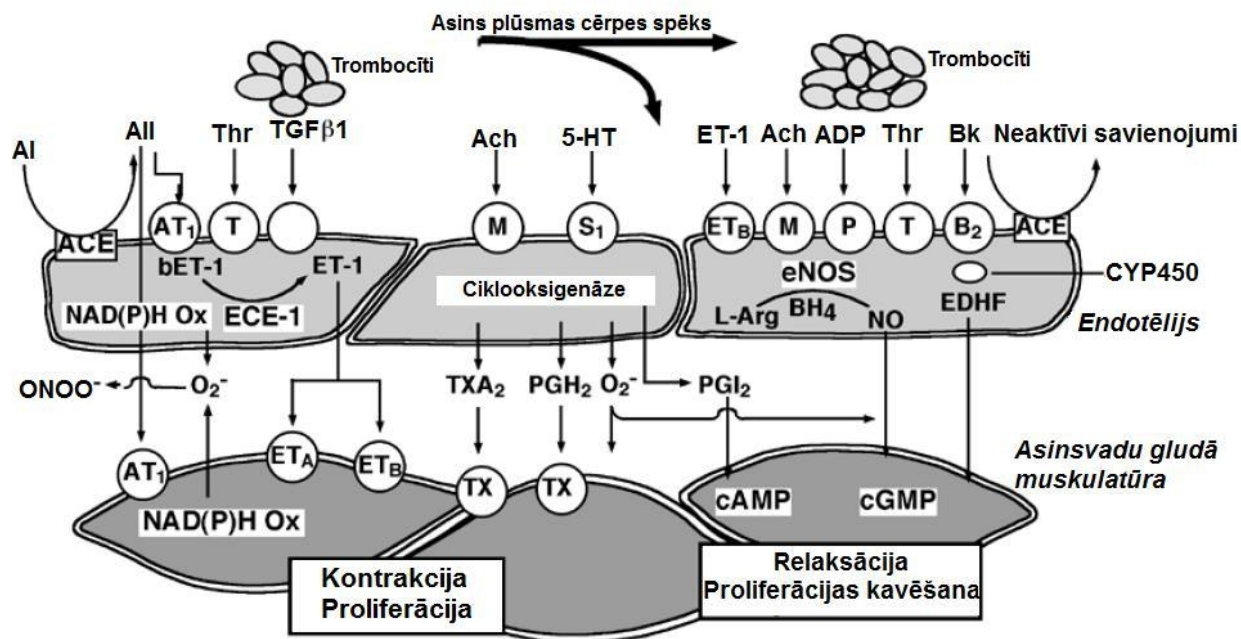
Aktivētie **integrīni** fosforilē un aktivē vairākas ne-receptoru tirozīnkināzes (FAK, c-Src, Shc,

paxillin, and p130^{CAS}), adaptorproteīnus (Grb2, Crk), un guanīna nukleotīda apmaiņas faktoros (Sos, C3G), rezultātā aktivējot Ras saimes GTP-āzi. Aktivētais Ras ieslēdz vairākas paralēlas serīnkināžu kaskādes, kas, visbeidzot, ieslēdz MAPK kaskādi.

Luminālās un starpšūnu virsmas mehanoreceptoru aktivētie signālceļi:

- 1) ierosina NADPH un ksantīnoksidāzi producēt ROS,
- 2) aktivē proteīnkināzi C,
- 3) aktivē Rho saimes mazās GTP-āzes (kas mediē citoskeleta remodelāciju, izraisot īslaicīgas vai pastāvīgas endotēlija šūnu strukturālās pārmaiņas),
- 4) eNOS un dažādu signālmolekulu atbrīvošanu no vezikulām,
- 5) fosfoinozītīda-3 kināzes /Akt signālkaskādes aktivācija.

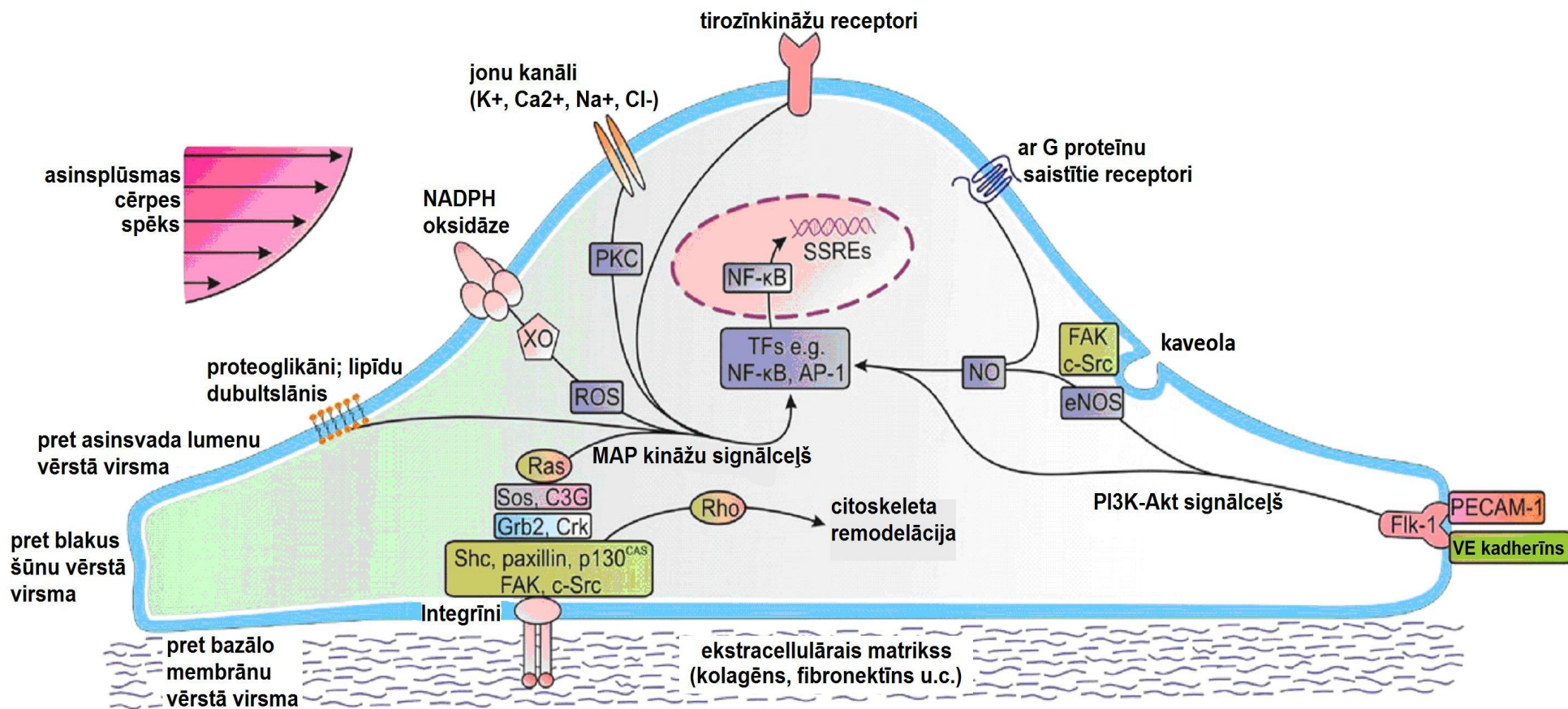
Rezultātā visi šie signālceļi izraisa vairāku transkripcijas faktoru (piem., NF-kB un AP-1) fosforilāciju, kas saistās pie pozitīvajiem vai negatīvajiem cērpes stresa atbildes elementiem mehanosensitīvo gēnu promoteros, inducējot vai supresējot gēnu ekspresiju, līdz ar to – modulējot šūnu funkcionālo aktivitāti un morfoloģiju (Chatzizisis et al., 2007).



4.attēls. Endotēlija izcelsmes vazoaktīvās vielas
(Hürlimann et al., 2002)

Saīsinājumi:

ACE – angiotenzīnu konvertējošais enzīms; Ach – acetilholīns; ADP – adenozīna difosfāts; AI/II – angiotenzīns I/II; AT₁ – angiotenzīna II 1.tipa receptors; B₂ – bradikinīna receptors; bET - “big” endotelīns; BH₄ – tetrahidrobiopterīns; Bk – bradikinīns; cAMP – cikliskais adenozīna monofosfāts; cGMP – cikliskais guanozīna monofosfāts; CYP450 – citohroms P450; ECE – endotelīnu konvertējošais enzīms; EDHF – endotēlija izcelsmes hiperpolarizējošais faktors; eNOS – endoteliālā slāpekļa oksīda sintāze; ET – endotelīns; ET_{A/B} – endotelīna receptors A/B; 5-HT – serotonīns; M – muskarīn jutīgais receptors; NADP(H) Ox – nikotīnamīda adenīna dinukleotīda fosfāta oksidāze; NO – slāpekļa oksīds; PG – prostaglandīns; S₁ – serotonīna receptors; TGF – transformējošais augšanas faktors; Thr – trombīns; TX – tromboksāna receptors; TXA₂ – tromboksāns A₂



5.attēls. Mehanotransdukcija asinsvadu endotēlija šūnās
(Chatzizisis et al., 2007)

Slāpekļa oksīds

Slāpekļa oksīda (NO) sintēzi katalizē enzīmi NO sintāzes (NOS), šķeļot L-arginīnu. Šī ir red-oks reakcija, kuras produkti ir NO un L-citrulīns un kuras norisei nepieciešams skābeklis un NADP koenzīms. Reakciju paātrina kofaktors tetrahidrobiopterīns (BH4) (6.attēls).

Ir zināmas trīs tipu NO sintāzes. Divām no tām (NOS-I un NOS-III) raksturīga konstitutīva aktivitāte, tās producē salīdzinoši nelielu daudzumu NO, un tās stimulē agonisti, kas paaugstina intracelulāro Ca²⁺ līmeni. NOS-I atrodas nervu audos, NOS-III – endotēlija šūnās, kā arī (mazākā daudzumā) kardiomiocītos, osteoklastos, osteoblastos un nieru mezangiālajās šūnās.

Pretēji divām iepriekšminētajām sintāzēm, NOS-II aktivitāte nav konstitutīva, bet, ja tā tiek inducēta, tad producētais NO daudzums vairākkārt pārsniedz NOS-I un NOS-III producēto NO daudzumu. NOS-II atrodas makrofāgos, neitrofilos un citās imūnšūnās, kā arī un endotēlija šūnās.

Tātad endotēlija šūnās atrodas gan konstitutīvā, gan inducējamā tipa NO sintāzes. (Khazaei et al., 2008; Seccia et al., 2005)

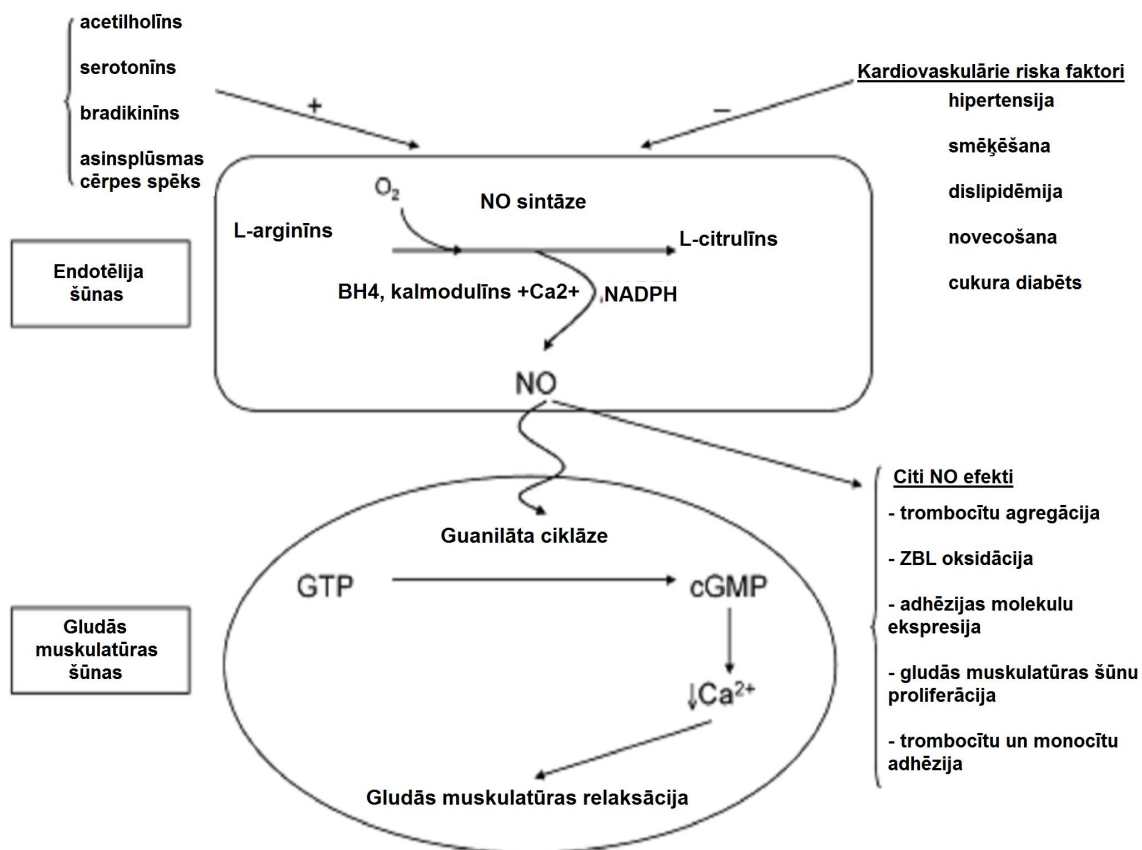
Konstitutīvo NOS-III inducē *asinsplūsmas cērpes spēki*, acetilholīns (saistoties pie endotēlija šūnu M holinoreceptoriem) un bradikinīns, inducē blo NOS-II – proinflammatorie citokīni. Nozīmīgākais NO daudzums tiek sintezēts asinsplūsmas cērpes spēku ietekmē. Jo lielāks asins plūsmas ātrums, jo vairāk tiek atbrīvots NO. Šo vazodilatāciju, ko mediē endotēlija šūnu atbrīvotais NO, apzīmē ar terminu “endotēlija atkarīgā vazodilatācija”. Pat lēnas asinsplūsmas gadījumā cērpes spēks uz endotēlija šūnām darbojas nepārtraukti, stimulējot tajās NO ražošanu un uzturot pastāvīgu fona vazodilatāciju (Esper et al., 2006).

Endotēlija šūnu membrānās atrodas specializēti jonu kanāli (piem., Ca²⁺ aktivētie K⁺ kanāli), kas cērpes spēku ietekmē atveras. NOS-III aktivācijas intracelulārie signālceļi ietver serīna/treonīna proteīnkināzes Akt/PKB fosforilāciju. Endotēlija šūna tiek **hiperpolarizēta, palielinās Ca²⁺ ieplūšana citoplazmā**, aktivējas NOS-III, tātad, NO ražošana (Joyner, Dietz, 1997).

Asimetriskais dimetilarginīns (ADMA) ir endogēns NOS inhibitors. Paaugstināts ADMA līmenis (serumā) izraisa endotēlija producētā NO deficītu, līdz ar to ADMA tiek uzskatīts par vienu no endoteliālās disfunkcijas marķieriem un, neatkarīgi no citiem rādītājiem, ir prognostisks kardiovaskulāro saslimšanu riska raktors (Anderssohn et al., 2010; Boger, 2003; Landim et al., 2009).

Tā kā NO ir maza izmēra, lipofila molekula, tā viegli difundē cauri šūnu membrānām, sasniedzot asinsvadu gludās muskulatūras šūnas. Šeit NO, nitrozilējot guanilāta ciklāzes hēmu, aktivē to. Aktivēta guanilāta ciklāze šķeļ GTP, atbrīvojot cGMP. cGMP aktivē cGMP-atkarīgo proteīnkināzi un K⁺ kanālu fosforilāciju, kā rezultātā notiek šūnas hiperpolarizācija, pazeminās

intracellulārā Ca^{2+} koncentrācija un gludo muskuļu šķiedras relaksējas – iestājas vazodilatācija (6.attēls). cGMP aktivitāti terminē fosfodiesterāze, pārvēršot to par GMP (Caballero, 2003; Khazaei et al., 2008; Esper et al., 2006).



6.attēls. Slāpekļa oksīda regulējošā loma asinsrites sistēmā (Khazaei et al., 2008)

Endotēlija atbrīvotais NO difundē ne tikai asinsvada gludās muskulatūras slāņa virzienā, bet arī asinsvada lumenā. Papildus vazodilatējošajai funkcijai NO arī:

- 1) sekmējot NFkB inhibitora (I-kB) ekspresiju, NO kavē iekaisuma procesus: samazina vaskulāro caurlaidību, kavē monocītu un limfocītu adhēzijas molekulu sintēzi, oksidācijas procesus, iekaisuma un aterogēno citokīnu ekspresiju;
- 2) kavē trombocītu agregāciju un trombogēno faktoru aktivēšanos, sekmē fibrinolīzi;
- 3) ietekmējot šūnas ciklu regulējošos proteīnus (ciklīnu A, p21, cdk2), NO kavē gludās muskulatūras šūnu proliferāciju un migrāciju (Esper et al., 2006; Hürlimann et al., 2002; Khazaei et al., 2008; Pyke, Tschakovsky, 2005)

Prostaciklīns

Prostaciklīns (PGI₂) ir endotēlija producēts vazodilatējošs faktors, kas veidojas no arahidonskābes enzīma ciklooksigenāzes (COX) katalizētā reakcijā. COX-1 ir galvenā izforma, kas sintezē PGI₂, un endotēlija šūnās tā tiek ekspresēta konstitutīvi. PGI₂ sintēzes ātrumu nosaka fosfolipāze A₂, kas no membrānas fosfolipīdiem veido arahidonskābi. Tāpat kā NO sintēze, arī PGI₂ sintēze ir Ca²⁺ atkarīgs process, jo fosfolipāze A₂ ir Ca²⁺ jutīgs enzīms.

PGI₂ aktivē prostaciklīna receptoru (IP receptors, ar G-proteīnu saistīts receptors) gludās muskulatūras šūnu membrānā, kam seko adenilāta ciklāzes aktivācija, cAMP intracellulārā līmeņa paaugstināšanās, proteīnkināzes A aktivācija, un visbeidzot miozīna vieglās ķēdes kināzes aktivitātes samazināšanās un vazodilatācija.

PGI₂ arī var difundēt asinīs un inhibēt trombocītu agregāciju. PGI₂ efekti ir cieši saistīti ar NO efektiem, jo PGI₂ pastiprina NO atbrīvošanos, savukārt NO pastiprina PGI₂ iedarbību uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām. NO inhibē fosfodiesterāzi – enzīmu, kas degradē cAMP, un cAMP koncentrācijas līmeņa saglabāšanās paldzina PGI₂ efektus gludās muskulatūras šūnās (Khazaei et al., 2008; Kvandal et al., 2003).

Endotēlija izcelsmes hiperpolarizējošie faktori

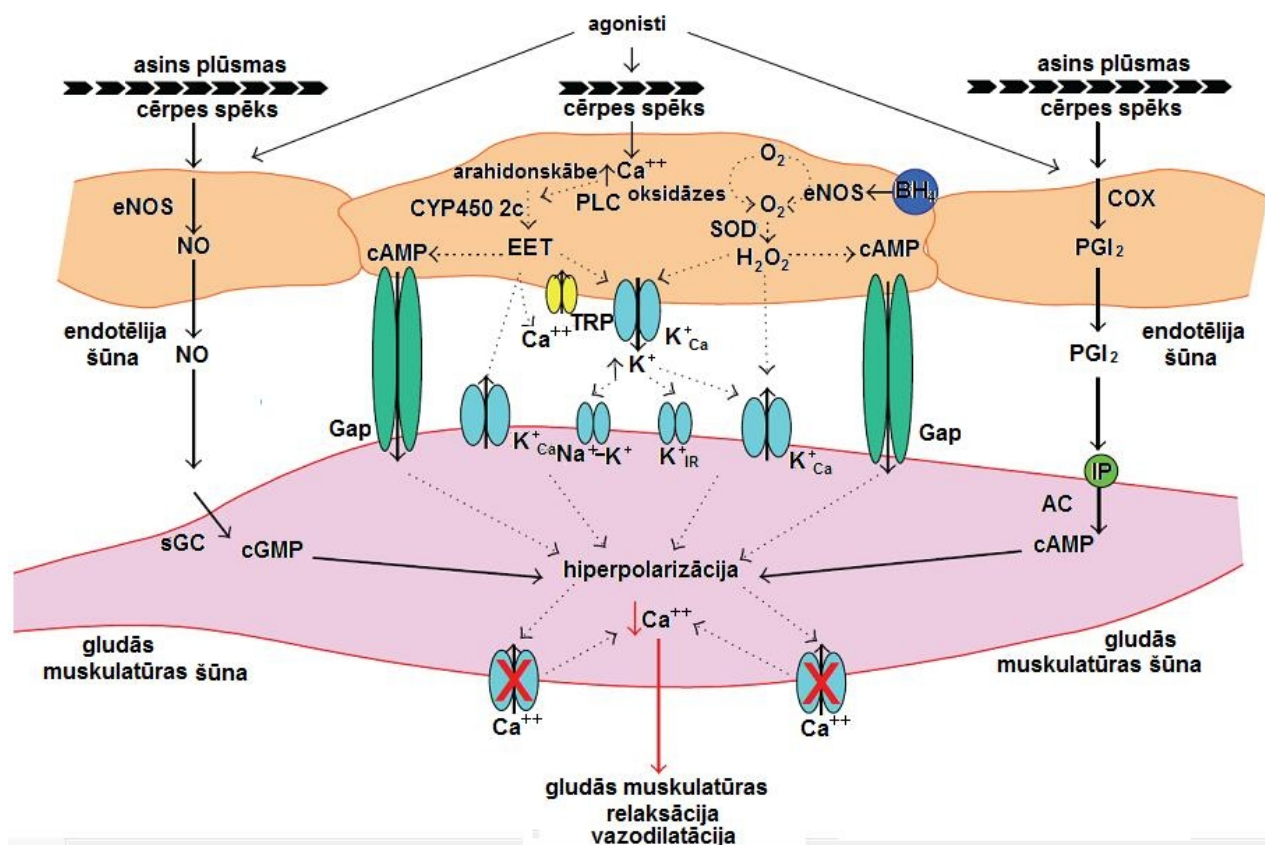
Hiperpolarizējošie faktori ir vairāki endotēlija šūnu izcelsmes faktori, kuru sintēze nav atkarīga no COX un NOS, bet kas spēj izraisīt gludās muskulatūras šūnu relaksāciju (neatkarīgi no endotēlija PGI₂ un NO). Hiperpolarizējošie faktori darbojas, paaugstinot gludās muskulatūras šūnās intracellulāro Ca²⁺ līmeni, kam seko Ca²⁺ jutīgo K⁺ kanālu atvēršanās un muskuļšūnu relaksācija (Khazaei et al., 2008; Ozkor un Quyyumi, 2011).

Kā iespējamie hiperpolarizējošie faktori tiek apskatīti Epoksieikosatrienoskābes (EETs), blīvie kontakti, ROS un H₂O₂, kā arī kālija joni.

Epoksieikosatrienoskābes (EETs) - EETs ir arahidonskābes metabolīti, ko producē citohroma P-450 epoksigenāze. EETs difundē no endotēlija šūnām uz gludās muskulatūras šūnām un var darboties kā hiperpolarizējoši faktori.

Blīvie kontakti (gap junctions) - Starp endotēlija šūnām un gludās muskulatūras šūnām esošie blīvo kontaktu savienojumi, iespējams, mediē endotēlija-atkarīgo gludās muskulatūras šūnu

hiperpolarizāciju. Endotēlija šūnu hiperpolarizācija izraisa gludās muskulatūras šūnu relaksāciju, un, ja endotēlija slānis ir sagrauts, tad minētā gludās muskulatūras šūnu atbilde nenotiek. Šo pieņēmumu balsta eksperiments, kurā tika izmantotas peles ar konneksīna (blīvo savienojumu sastāvam nozīmīgu proteīnu) deficītu (Khazaei et al., 2008).



7. attēls. Endotēlija šūnu mediētās vazorelaksācijas mehānismi. AC – adenilil ciklāze; sGC – šķīstošā guanilil ciklāze; IP – prostaciklīna receptors. (Ozkor un Quyyumi, 2011)

ROS un H₂O₂ - Kaut arī vispārzināms, ka reaktīvie skābekļa savienojumi, izmantojot vairākus mehānismus, sekmē vazokonstrikciju, ūdeņraža peroksīds tiek apskatīts kā viens no iespējamajiem endotēlija producētajiem hiperpolarizējošajiem faktoriem, kas izraisa relaksāciju asinsvadu gludās muskulatūras šūnās.

Dažādās asinsvadu gultnēs jeb audos var būt atšķirīgi EDHFs; pastāv atšķirības arī sugu starpā (EDHFs ir sugas- un asinsvada gultnes jeb audu- specifiski). Visu EDHFs darbības

mehānismi noslēdzas ar K^+ caurlaidības palielināšanos, kam seko gludās muskulatūras šūnu depolarizācija un relaksācija. EDHF loma vazodilatācijā redzama 7.attēlā. Agonists (acetilholīns, bradikinīns, substance P) vai asinsplūsmas cērpes spēks paaugstina eNOS un COX aktivitāti un izraisa NO un PGI_2 mediēto vazodilatāciju. Papildus NO un PGI_2 mediētajai dilatācijai iespējami vairāki EDHF mediēti signālceļi. Intracelulārā Ca^{2+} paaugstināšanās aktivē fosfolipāzi A2 (PLC) sintezēt arahidonskābi; to metabolizē citohroms P450 2C (CYP4502c), ģenerējot **EETs**, kas var stimulēt Ca^{2+} atkarīgos K^+ kanālus (K^+_{Ca}) gan endotēlija šūnās, gan gludās muskulatūras šūnās.

EETs var arī tieši aktivēt starp endotēlija un gludās muskulatūras šūnām esošos **blīvos kontaktus (Gap)**, kā arī autokrīni iedarboties uz ECs, aktivējot *īslaicīgā receptoru potenciāla* (TRP) V4 kanālus, kas sekmē Ca^{2+} ieplūšanu, vēl vairāk paaugstinot Ca^{2+} koncentrāciju endotēlija šūnā un K^+ izplūšanu no tās subendoteliālajā telpā.

K^+ paaugstināšanās starpšūnu telpā var aktivēt gludās muskulatūras šūnu kalcijatkarīgos K^+_{Ca} kanālus, iekšup vērstos K^+_{IR} kanālus un Na^+/K^+ sūkni, kuru aktivitātes rezultāts ir šūnas hiperpolarizācija. Hiperpolarizējoties gludās muskulatūras šūnai, tajā krītas Ca^{2+} koncentrācija un seko kontraktīlo šķiedru relaksācija.

eNOS un oksidāzes producē skābekļa superoksīdu ($O_2^{\bullet-}$), no kura superoksīda dismutāze (SOD) ģenerē ūdeņraža peroksīdu (H_2O_2). H_2O_2 arī var izraisīt hiperpolarizāciju, aktivējot gludās muskulatūras šūnu un endotēlija šūnu K^+_{Ca} kanālus un iedarbojoties uz blīvajiem kontaktiem. (Ledoux et al., 2006; Ozkor un Quyyumi, 2011)

Endotelīns-1

Endotelīnu saimi veido četri locekļi (ET-1, ET-2, ET-3, ET-4), kas veidojas dažādu tipu šūnās (asinsvadu endotēlija un gludās muskulatūras šūnās, imūnšūnās, kā arī nervu, nieru, plaušu audu šūnās) un darbojas kā asinsvadu tonusa, šūnu proliferāciju un hormonu sintēzi modulējoši faktori.

Asinsvadu endotēlija šūnas no producē viena tipa endotelīnu - ET-1. ET-1 prekursors ir pre-pro-endotelīns-1, kuru šķeļ endopeptidāzes, veidojot big-endotelīnu-1. No big-endotelīna-1 veidojas endotelīns-1 reakcijā, ko katalizē endotelīnu konvertējošais enzīms (ECE). (Khazaei et al., 2008)

ET-1 sintēzi un atbrīvošanu sekmē hipoksija, asinsplūsmas cērpes spēka iedarbība, kā arī adrenalīns, angiotenzīns II, vazopresīns, insulīns, trombīns, $TGF\beta$, $IL-1\beta$ un citi stimuli. Endotelīna produkciju kavē prostaciklīns un NO, kā arī ātriju nātriurētiskais peptīds. (Hürlimann et al., 2002)

ET-1 ir spēcīgs vazokonstriktors: salīdzinot molārās vienībās, tas ir 100 reizes spēcīgāks par noradrenalīnu, 10 reizes spēcīgāks par angiotenzīnu II. Plazmā, plaušās un nierēs esošo

endopeptidāžu degradācijas aktivitātes dēļ ET-1 pussabrukšanas laiks ir īss (4 – 7 min.) (Khazaei et al., 2008; Hürlimann et al., 2002).

ET-1 saistās pie divu tipu ar G-proteīnu saistītajiem receptoriem.

1) **Vazokonstriktorie ETA receptori atrodas uz gludās muskulatūras šūnu virsmas.** ET-1 saistīšanās pie ETA receptoriem aktivē fosfolipāzi C, kas šķeļ fosfatidil-inozitol-bifosfātu (PIP₂) par inozitola trifosfātu (IP₃) un diacilglicerolu (DAG). IP₃ izraisa Ca²⁺ atbrīvošanos no intracelulāriem rezervuāriem, bet DAG - Ca²⁺ ieplūšanu no starpšūnu telpas. Gludās muskulatūras šūnas citoplazmā Ca²⁺ līmenim sasniedzot kontrakcijas sliekšni, sākas vazokonstrikcija.

2) **Vazodilatējošie ETB receptori atrodas uz endotēlija šūnu virsmas.** ET-1 saistīšanās pie ETB receptoriem aktivē fosfolipāzi A₂, kas no membrānas fosfolipīdiem veido arahidonskābi. Arahidonskābes veidošanās ir ātrums limitējošais posms vazodilatējošā PGI₂ sintēzē. Turklāt, ETB receptori var modulēt arī NO veidošanās procesus. Tātad ETB receptori nodrošina ET-1 signalizācijas negatīvo atgriezenisko saiti un aizsardzību pret pārmērīgu vazokonstrikciju (Khazaei et al., 2008).

Vazokonstrikciju izraisošie prostaglandīni

Endotēlija šūnas sintezē un atbrīvo konstriktējošos prostaglandīnus PGH₂ un TXA₂, kas abi darbojas, pazeminot gludās muskulatūras šūnu intracelulāro cAMP un /vai Ca²⁺ līmeni.

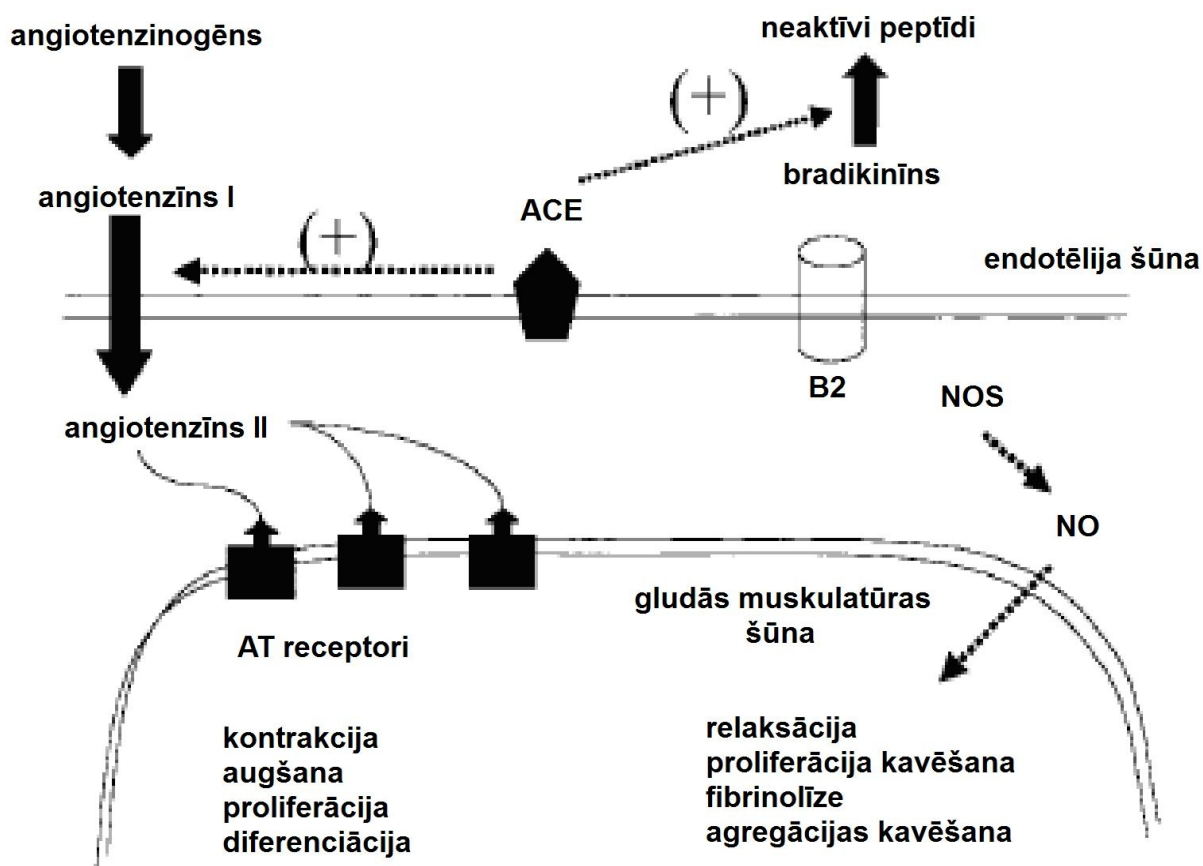
PGH₂ ir visu prostaglandīnu priekštecis, tai skaitā TXA₂. Visi prostaglandīni veidojas no arahidonskābes, kas ir membrānas fosfolipīdu šķelšanas produkts fosfolipāzes A₂ katalizētā reakcijā. Ciklooksigenāze-1 un -2 no arahidonskābes veido PGH₂. Tromboksāna sintāze no PGI₂ veido TXA₂. (Khazaei et al., 2008)

Angiotenzīnu konvertējošais enzīms

Endotēlija šūnas ir lokālas nozīmes Ang-II producenti. Galvenais šo procesu regulējošais enzīms ir angiotenzīnu konvertējošais enzīms (ACE): endotēlija šūnas to sintezē un ekspresē uz virsmas, kur tas iedarbojas uz asinīs cirkulējošo angiotenzīnu I (Ang-I). Ang-I veidojas, plazmā esošajam renīnam (proteolītisks enzīms, kas veidojas nierēs) šķeļot makromolekulāru prekursoru (angiotenzinogēnu). Ang-II regulē asinsvadu tonusu, saistoties pie gludās muskulatūras šūnu virsmas receptoriem. Atkarībā no tā, kura tipa receptori tiek aktivēti, Ang-II regulatorie efekti var

būt gludās muskulatūras šūnu kontrakcija (vazokonstrikcija), augšana, proliferācija un diferenciācija. Kopumā Ang-II efekti ir pretēji NO efektiem.

Kā iepriekš minēts, NOS aktivitāti stimulē bradikinīns. Šis peptīds saistās pie b2 receptoriem endotēlija šūnas membrānā un aktivē NOS, tātad – NO sintēzi un sekojošo vazodilatāciju. Bradikinīna lokālo koncentrāciju regulē ACE, sašķeļot to mazos neaktīvos peptīdos (Calles-Escandon & Cipolla., 2001). Līdz ar to, endotēlija ekspresētā ACE antagonizē NO efektus ne tikai stimulējot Ang-II veidošanos, bet arī pazeminot bradikinīna koncentrāciju (8.attēls).



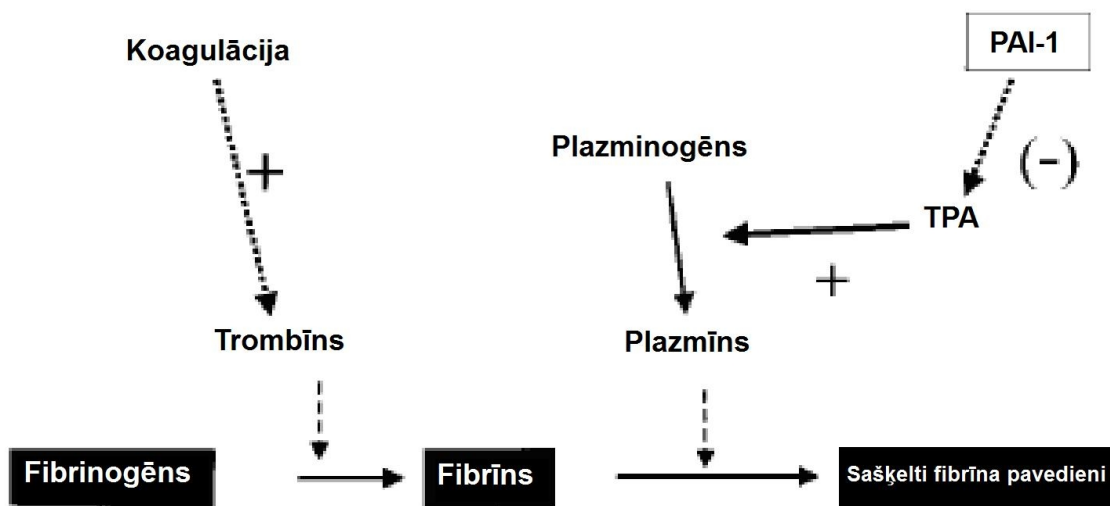
8.attēls. ACE loma endotēlija un gludās muskulatūras šūnu funkcijās

(Calles-Escandon & Cipolla., 2001)

(1) ACE tiek ekspresēts endotēlija šūnu membrānās un producē Ang-II; (2) Ang-II saistās pie atbilstošiem (vairāku tipu) receptoriem uz gludās muskulatūras šūnu virsmas; (3) Daudzi Ang-II efekti ir pretēji NO efektiem; (4) ACE aktivācija izraisa arī bradikinīna ātrāku katabolismu.

1.6. Asins plūstamību regulējošā funkcija

Endotēlija šūnām ir milzīga nozīme asins plūstamības uzturēšanā un, ja asinsvada sieniņa ir bojāta, tās integritātes saglabāšanā, lai novērstu asins zudumu. Koagulācijas kaskādes produkts ir trombīns – proteolītisks enzīms, kurš no fibrinogēna atšķēļ fibrinopeptīdus A un B, veidojot fibrīnu. Fibrīns polimerizējas pavedienos ar šķērssavienojumiem, rezultātā veidojot stabilu, nešķīstošu režģi. Fibrīna režģi šķēļ plazmīns – fibrinolītiskās sistēmas centrālais proteolītiskais enzīms. Plazmīns veidojas no tā prekursora plazmingēna specifisku aktivatoru ietekmē. Nozīmīgākais no tiem – audu plazminogēna aktivators (t-PA), kura aktivitāti arī regulē vairāki negatīvi un pozitīvi regulatori, no kuriem zīmīgākais ir audu plazminogēna aktivatora inhibitors (PAI). Kopumā ir četrus tipus PAI; PAI-1 no tiem ir visnozīmīgākais. 3.tabulā apkopota informācija par endotēlija šūnu producētajiem ar hemostāzi saistītajiem faktoriem (Khazaei et al., 2008; Calles-Escandon & Cipolla., 2001). Normālos apstākļos (veselā endotēlijā) pastāv līdzsvars koagulācijas un fibrinolīzes sistēmām, starp trombiskajiem un antitrombiskajiem faktoriem. Dažādu stimulu izraisīti endotēlija šūnu funkciju traucējumi var izraisīt to antitrombiskās aktivitātes zudumu. Fibrinolītiskās sistēmas inhibitora PAI-1 paaugstināts līmenis ir konstatēts insulīna rezistences apstākļos (aptaukošanās, diabēts) (9.attēls).



9.attēls. Koagulācija un fibrinolīze
(Calles-Escandon & Cipolla., 2001)

3.tabula. Endotēlija šūnu producētie ar koagulāciju un fibrinolīzi saistītie faktori
(Khazaei et al., 2008; Calles-Escandon & Cipolla., 2001)

Faktors	Loma	Mehānisms
Anneksīns II	Pro-koagulants	Saistās pie t-PA un plazminogēna un sekmē plazmīna veidošanos
Anneksīns V	Anti-koagulants	Saistās pie negatīvi lādētajiem fosfolipīdiem un inhibē koagulācijas faktoru noenkurošanos uz endotēlija šūnu virsmas
Ektonukleotidāze	Anti-koagulants	Degradē trombocītu stimulācijai nepieciešamo ADP par AMP
NO	Anti-koagulants	Palielina trombocītu iekššūnas cAMP un cGMP, līdz ar to supresējot to adhēziju un aktivāciju
PGI-2 (prostaciklīns)	Anti-koagulants	
Plazminogēna aktivatora inhibitora (PAI) -1	Anti-fibrinolīss faktors	Inhibē t-PA (līdz ar to, inhibē fibrinolīzi)
Proteīns C	Anti-koagulants	Inaktivē faktoru Va un VIIa (proteīna C galenais producents organismā ir aknas)
Proteīns S	Anti-koagulants	Kofaktors proteīna C aktivācijai
Proteoglikāni (glikokaliks)	Anti-koagulants	Negatīvi lādētie proteoglikāni novērš trombocītu adhēziju; daži proteoglikāni saista antitrombīnu III, kas inhibē trombīna aktivitāti; dermatāna sulfāts subendoteliālajā slānī sekmē heparīna kofaktora II antitrombīna aktivitāti
Trombomodulīns	Anti-koagulants	Tiek ekspresēts uz endotēlija šūnu virsmas; antikoagulācijas signālceļā darbojas kā kofaktors trombīna inducētajai proteīna C aktivācijai.
Tromboksāns (TXA)-2	Pro-koagulants	
Audu faktora signālceļu inhibitors (TFPI)	Anti-koagulants	Saistās pie VIIa un Xa un inhibē audu faktora aktivitāti, līdz ar to – inhibē koagulācijas signālkaskādi.
Audu plazminogēna aktivators (t-PA)	Pro-fibrinolīss faktors	Palielina fibrinolītisko aktivitāti
Urokināze	Pro-fibrinolīss faktors	
Von Willebranda faktors (vWF)	Pro-koagulants	Sekmē trombozi (ekspresēts uz endotēlija šūnu virsmas, mijiedarbojas ar trombocītu glikoproteīnu receptora kompleksu, iniciējot trombocītu adhēziju un agregāciju)

Koagulācijas sistēmas aktivācija ir cieši saistīta ar imūnsistēmas aktivāciju, līdz ar to arī patoloģijā (endotēlija disfunkcijas) koagulantu/fibrinolītisko faktoru līdzsvara zuduma gadījumā tiek ietekmēts iekaisuma faktoru balanss un otrādi. Tālāk uzskaitīti vairāki imūnsistēmas faktoru un koagulācijas sistēmas faktoru savstarpējās mijiedarbības piemēri.

Koagulācijas sistēmas imūnfunkcijas:

- 1) koagulācija var fiziski aizturēt mikroorganismus, notverot tos asins receklī;
- 2) daļa koagulācijas sistēmas produktu, mainot asinsvadu caurlaidību un darbojoties kā hemotaktiskie aģenti fagocītiem, piedalās nespecifiskajās imūnreakcijās;
- 3) atsevišķi koagulācijas sistēmas produkti paši par sevi ir antimikrobās vielas, piemēram, beta-lizīns, proteīns, ko ražo trombocīti koagulācijas laikā, var darboties kā katjonu deterģents un lizēt gram-pozitīvās baktērijas.

Imūnsistēmas faktoru ietekme uz koagulācijas sistēmu:

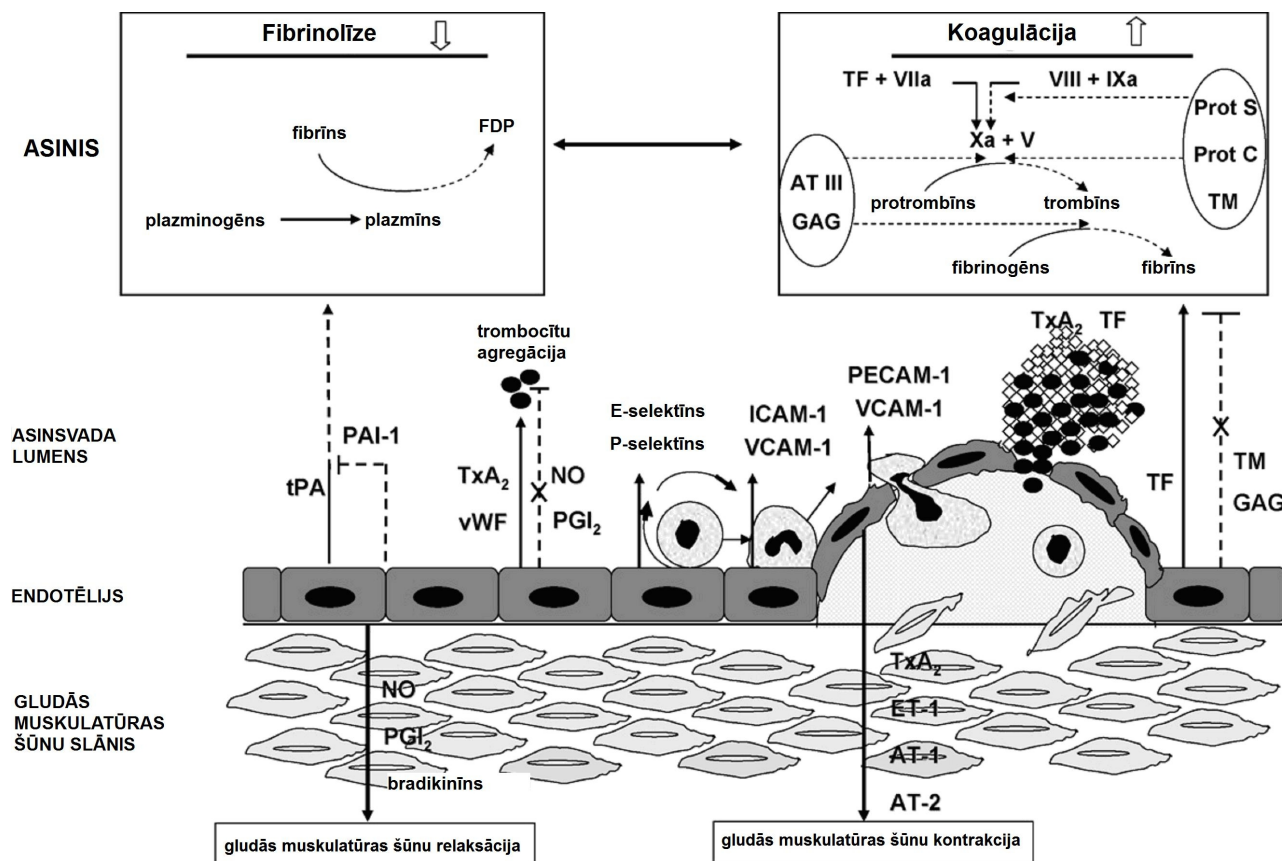
- 1) iekaisuma citokīni inducē prokoagulantu molekulu ekspresiju endotēlija šūnās, piem., vWF, PAI-1 un PAI-2;
- 2) aktivētas imūnšūnas arī producē molekulas, kas piedalās tromboģenēzē, piem., trombīnu, kas darbojas kā mitogēns un trombocītus aktivējošs stimulants;
- 3) IL-6 ne tikai paaugstina aknu producētā CRP koncentrāciju serumā, bet palielina arī fibrinogēna, PAI-1 un seruma amiloīda proteīna A koncentrācijas;
- 4) IL-1 inducē PAI-1 sintēzi endotēlija šūnās; IL-4 – tPA sintēzi monocītos.
- 6) Trombocītu virsmas CD40L (CD154), saistoties pie atbilstošā receptora CD40 uz leikocīta (un arī asinsvadu gludās muskulatūras šūnu) virsmas, var ierosināt audu faktora (TF) ekspresiju (Brevetti et al, 2008; Esmon, 2005; Esper et al., 2006).

Endotēlija atbilde pret asinsvada sienīgas bojājumu ietver gan ar asinsreces regulāciju saistītos faktorus, gan ar imūnreakcijām saistītos faktorus (10.attēls):

- 1) vaskulārais tonuss – endotēlijs balansē dilatējošo (NO, PGI₂, bradikinīnu) un konstrikējošos (ET-1, TXA₂ un AngII) mediatoru aktivitātes;
- 2) leikocītu adhēzija un migrācija – endotēlijs producē adhēzijas molekulas E-selektīnu, P-selektīnu, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1;
- 3) trombocītu agregācija – endotēlijs sintezē faktorus, kas inhibē (NO, PGI₂) vai sekmē (TXA₂, vWF) trombocītu agregātu veidošanos;
- 4) koagulācija – endotēlijs inhibē prokoagulantus proteīnus, pieladoties proteīna C / proteīna

S signālceļā (kas aktivējas, trombīnam reaģējot ar endotēlija šūnas virsmas receptoru trombomodulīnu), izmantojot antitrombīnu III, kas saistās pie glikozaminoglikāniem uz endotēlija virsmas; endotēlijs sintezē audu faktoru, kas piedalās koagulācijas kaskādē;

5) fibrinolīze – endotēlijs balansē profibrinolītisko (tPA) un antifibrinolītisko (PAI-1) faktoru atbrīvošanu (Brevetti et al, 2008).



10.attēls. Endotēlija antitrombiskās un protrombiskās funkcijas (Brevetti et al, 2008 cit.pēc Viles-Gonzalez JF, et al. Eur Heart J 2004;25:1197–207)

Apzīmējumi: (→) inducē; (- - -) inhibē; FDP – fibrinogēna degradācijas produkti

1.7. Endotēlija šūnu dalība imūnreakcijās

Endotēlija šūnu dalība imūnreakcijās ietver vairākas to aktivitātes. Endotēlija šūnas:

- 1) vada leikocītu migrāciju no asinīm uz audiem, ekspresējot adhēzijas molekulas, hemokīnus un citokīnus;
- 2) var ierosināt imūnatbildi, prezentējot antigēnus (kā pusprofesionālās antigēnprezentētājšūnas) un producējot iekaisuma citokīnus un hemokīnus;
- 3) regulē asinsvadu caurlaidību, par atbildi uz iekaisuma citokīnu signāliem mainot citoskeleta un starpendoteliālo šūnu savienojumu īpašības.

Endotēlija šūnu loma limfocītu piesaistē un migrācijā no asinīm uz audiem

Leikocītu (neitrofilu, monocītu, aktivētu T limfocītu) rekrutācija iekaisuma vietās ir vairāku soļu process, kas ietver cirkulējošo leikocītu piesaistīšanos pie endotēlija šūnu virsmas postkapilārajās venulās un migrāciju cauri asinsvada sieniņai (11.attēls). Katru soli regulē vairāku atšķirīgu tipu molekulas (Abbas et al., 2007).

1. Selektīnu mediētā leikocītu ripošana gar endotēliju.

1.a. Aktivējošie signāli. Selektīnu ekspresiju postkapilāro venulu endotēlija šūnu virsmas membrānā izraisa citokīnu signāli, ko producējušas mikroorganismu-aktivētas šūnas (piem., makrofāgi), kā arī pašu mikroorganismu signāli. Nozīmīgākie selektīnu ekspresijas aktivatori ir TNF, IL-1 un IFN γ .

1.b. Endotēlija selektīni. Endotēlijs ekspresē divu tipu selektīnus: P- un E- selektīnu. P-selektīns tiek uzglabāts citoplazmas granulās (*Weibel-Palate bodies*). Šīs granulas, saņemot aktivējošu signālu (piem., histamīnu), strauji translocējas un eksponē P-selektīnu uz šūnas virsmas. E-selektīna sintēze uzsākas pēc aktivējošā signāla (TNF, IL-1, mikroorganismu produktu) saņemšanas un uz virsmas tas tiek ekspresēts 1-2 stundu laikā.

1.c. Saistīšanās. Leikocīti uz virsmas ekspresē L-selektīnu (konstitutīva ekspresija; L-selektīns nodrošina limfocītu adhēziju pie HEV glikoproteīniem limfoidajos audos) un P- un E-selektīnu ligandas. Selektīnu saistīšanās ar to ligandām notiek ar vāju afinitāti, pie tam vide ir kustīga - leikocīti pārvietojas asinsplūsmas spēku iedarbībā. Disociējušo selektīnu-ligandu pāru vietā lejup pa strauji saistās nākamie selektīnu-ligandu pāri, un rezultējošais efekts ir leikocītu ripošana gar endotēlija slāni. Šī pārvietošanās ir 100-1000 reizes lēnāka, salīdzinot ar asins plūsmas

ātrumu. Pirmais adhēzijas etaps – leikocītu piebremzēšana – ir nepieciešams, lai savu darbību varētu sākt nākamie stimuli.

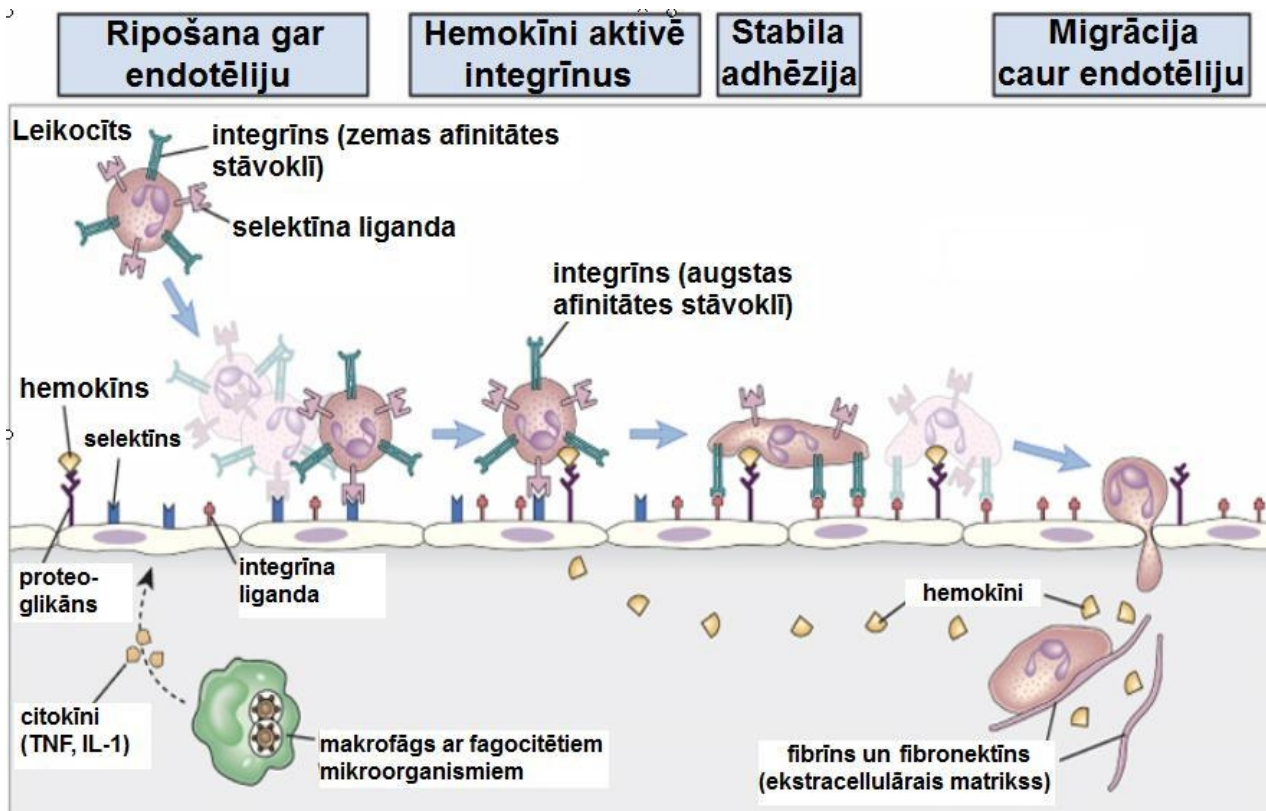
2. Hemokīnu mediētā integrīnu afinitātes palielināšanās.

Hemokīni ir mazi polipeptīdu citokīni, kurus producē audu makrofāgi, endotēlija šūnas un dažu citu tipu šūnas par atbildi uz mikroorganismu produktiem un citokīniem IL-1 un TNF. Hemokīni tiek ražoti infekcijas vietā un transportēti uz postkapilāro venulu endotēlija virsmu, kur tie saistās ar proteoglikāniem (piem., CXCL8). Hemokīnus kā transmembrānas molekulas ekspresē arī endotēlija šūnas (piem., CX3CL1). Tādejādi tiek panākta augsta hemokīnu koncentrācija atbilstošajā asinsvadu gultnes rajonā – vietā, kur tiek “koncentrēti” arī gar endotēliju ripojošie leikocīti. Neaktivētu šūnu ekspresētie integrīni ir zemas afinitātes stāvoklī un nav efektīvi adhēzijas mijiedarbību mediatori. Hemokīnu signālu ietekmē leikocītu integrīni (1) maina molekulāro konformāciju, kā rezultātā palielinās to afinitāte un (2) organizējas klāsteros. Šis pārmaiņas nodrošina leikocītu ciešāku piesaisti endotēlija šūnām.

3. Stabila integrīnu mediētā leikocītu adhēzija pie endotēlija.

Paralēli integrīnu aktivācijai notiek IL-1 un TNF ierosinātas pārmaiņas arī endotēlija šūnās: tās palielina integrīnu ligandu ekspresiju. Raksturīgākās no tām ir VLA-4 integrīna liganda VCAM-1, kā arī LFA-1 un Mac-1 integrīnu liganda ICAM-1. Rezultātā notiek cieša leikocītu piesaiste endotēlijam, leikocītu citoskelets reorganizējas un šūna piekļaujas endotēlija virsmai.

4. Leikocītu transendoteliālā migrācija. Sekojot hemokīnu ķīmiskajam gradientam, leikocīti migrē cauri asinsvada sienīnai un tālāk ekstravaskulārajos audos, līdz sasniedz infekcijas vietu (hemokīnu gradienta maksimumu). Endotēlija slāņa šķērsošana var notikt gan paracellulāri (caur starpšūnu savienojumiem), gan transcellulāri (caur endotēlija šūnu), un šajos procesos aktīvi līdzdarbojas abu tipu šūnas. Zināmās iesaistītās molekulas ir leikocītu b2 integrīni un a4 integrīni (dažādām šūnu subklasēm atšķiras), endotēlija šūnu luminālās virsmas adhēzijas molekulas E-selektīns, VCAM-1, ICAM-1, interendoteliālajos savienojumos esošās adhēzijas molekulas CD31 (trombocītu-endotēlija šūnu adhēzijas molekula 1, PECAM-1), CD99, JAM-A un ICAM-2, kā arī virkne endotēlija un ekstravaskulāro šūnu sekretēto hemokīnu. Minēto faktoru atšķirīgas kombinācijas sniedz informāciju un ļauj atšķirt gan iekaisumu izraisošā stimula specifiskumu, gan iesaistīto endotēlija un audu tipu, gan rekrutējamo leikocītu tipus. Piemēram, neitrofilu migrācijā dominējošā ir LFA-1: ICAM-1 mijiedarbība kombinācijā ar hemokīnu receptoriem CXCR1 un CXCR2, kas saista hemokīnu CXCL8 (IL-8), bet monocīti izmanto galvenokārt VLA-4:VCAM-1 kombinācijā ar hemokīnu receptoru CCR2, kas saista CCL2 (MCP-1). Iespējams, leikocīti, šķērsojot asinsvada sienīnu, producē arī enzīmus, kas šķeļ starpšūnu savienojumus (Abbas et al., 2007; Wayne Smith, 2008).



11.attēls. Leikocītu rekrutācija
(Abbas et al., 2007)

Adhēzijas molekulu raksturojums

1. **Integrīni** ir nekovalenti saistīti $\alpha\beta$ heterodimēri. Mugurkaulniekiem 18 α un 8 β subvienības kombinējoties veido 24 integrīnus ar atšķirīgu ligandu saistīšanas specifiku, ieskaitot šūnas virsmas molekulas (piem., ICAM-1) un ekstracelulārā matrkssa molekulas (kolagēns, laminīns, trombospodīns, tenascīns). Četras no β subvienībām ekspresē leikocīti; $\beta 2$ un $\beta 7$ ekspresija limitēta tikai leikocītos, $\beta 1$ – visos šūnu tipos.

2. **Selektīnu** saimi veido 3 C-tipa lektīni, kas saista glikoproteīnus un glikolipīdus, kas satur sialil Lewis X (sLeX). Saistīšanās ir Ca^{2+} atkarīga.

L-selektīns konstitutīvi tiek ekspresēts visos leikocītos, un tā daudzumu uz šūnu virsmas modulē metalloproteināžu atkarīga ekstracelulārā domēna atšķelšana. L-selektīna ligandas:

- P-selektīna glikoproteīnu liganda 1 (PSGL-1) - sialomucīns, ko uz virsmas ekspresē vairums leikocītu, galvenokārt mikrovillām līdzīgo izvīzījumu galos; saistīšanās ar šo

ligandu ierosina leukocītu agregāciju (4.tabula);

- glikoproteīni, kurus ekspresē augstā endotēlija venulas (*high endothelial venules*, HEV); saistīšanās nepieciešama leukocītu migrācijai un iemājošanai limfātiskās sistēmas struktūrās (Peijera saliņās un limfmezglos).

P-selektīns tiek uzglabāts endotēlija šūnu granulās (*Weibel-Palade bodies*) un trombocītu α granulās. Tas tiek strauji mobilizēts pēc šūnas aktivācijas, piem., endotēlija šūnām saņemot histamīna stimulu vai trombocītiem saņemot trombīna stimulu. Galvenā P-selektīna liganda ir PSGL-1, ko ekspresē trombocīti vai endotēlija šūnas; tā ir kritiska leukocītu sākotnējai piesaistei pie endotēlija šūnām un trombocītiem. **E-selektīns** tiek ekspresēts citokīnu stimulētās (piem., TNF α un IL-1 β) endotēlija šūnās. E-selektīna ligandas ir glikoproteīni, kas satur sLeX tipa ogļhidrātu atlikumus, ieskaitot PSGL-1.

3. Intercelulāro adhēzijas molekulu (ICAM) saimes 5 molekulas ir transmembrānas glikoproteīni, ko veido 2-9 imunoglobulīnu domēni, hidrofobs transmembrānas rajons un īss citoplazmatiskais domēns. **ICAM-1 (CD54)** kā virsmas molekulu konstitutīvi ekspresē venulu endotēlijs un dažu tipu leukocīti. Iekaisuma citokīnu (piem., TNF α) stimulācijas ietekmē ICAM-1 var ekspresēt lielākā daļa organisma šūnu tipu. **ICAM-2 (CD102)** kā virsmas molekulu konstitutīvi ekspresē trombocīti un endotēlija šūnas (apikālajā virsmā, starpšūnu savienojum tuvumā). Pretēji ICAM-1, ICAM-2 ekspresija nepalielinās iekaisuma citokīnu ietekmē. **ICAM-3 (CD50)** ekspresē pārsvarā leukocīti, **ICAM-4 (CD242)** ekspresē tikai eritrocīti, **ICAM-5** tiek ekspresēts galvenokārt centrālajā nervu sistēmā.

4. VCAM-1 (CD106), līdzīgi ICAM-1, ir integrīnu liganda, darbojas kā signālmolekula un tiek ekspresēts daudzu tipu šūnās par atbildi uz iekaisuma citokīnu stimuliem.

5. Savienojumu adhēzijas molekulas (*Junctional adhesion molecules, JAM*): visvairāk izpētītās saistībā ar leukocītu transendoteliālo migrāciju ir JAM-A, JAM-B un JAM-C. JAM saimes molekulas ir plaši ekspresētas uz epitēlija un endotēlija, kur piedalās blīvo kontaktu veidošanā. Uz leukocītu un trombocītu virsmas ekspresētās JAM veic adhēzijas molekulu funkcijas.

Lielākā daļa šeit apskatīto adhēzijas molekulu ektodomēni cirkulē arī brīvā (šķīstošā) formā. Adhēzijas molekulu ektodomēnu atšķelšana ir viens no leukocītu rekrutācijas regulācijas mehānismiem. Atšķelšanu veic dažādas proteāzes (*shedases*), kas var būt gan no granulām atbrīvotie enzīmi (piem., neitrofilu elastāze), gan šūnu virsmas enzīmi (piem., ADAM-17 un ADAM-10). Šķīstošo adhēzijas molekulu plazmas koncentrāciju mērījumi tiek izmantoti, lai noteiktu leukocītu aktivāciju, piem., L-selektīns tiek strauji un intensīvi atšķelts no neitrofiliem pēc to aktivācijas un liecina par sistēmisku iekaisumu; ICAM-1 plazmas koncentrāciju pieaugums tiek saistīts ar hroniskiem iekaisumiem (Wayne Smith, 2008).

4.tabula. Adhēzijas molekulas
(Wayne Smith, 2008)

Adhēzijas molekula	Molekulu ekspresējošās šūnas	Liganda
A1β1, VLA-1, CD49a/CD29	T limfocīti, B limfocīti, monocīti	Kolagēns
α2β1, VLA-2, CD49b/CD29	T limfocīti, B limfocīti, monocīti	Kolagēns
A4β1, VLA-4, CD49d/CD29	Limfocīti, monocīti, eozinofīli, neitrofilī	VCAM-1, fibronektīns, JAM-B
α5β1, VLA-5, CD49e/CD29	T limfocīti, monocīti, neitrofilī	Fibronektīns
α6β1, VLA-6, CD49f/CD29	T limfocīti, monocīti, neitrofilī	Laminīns
α9β1	Neitrofilī	VCAM-1, tenascīns, osteopontīns
αLβ2, LFA-1, CD11a/CD18	Limfocīti, NK šūnas, monocīti/makrofāgi, neitrofilī, dendrītiskās šūnas, eozinofīli	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-5, JAM-A
αMβ2, Mac-1, CR3, CD11b/CD18	Neitrofilī, monocīti, makrofāgi, NK šūnas, eozinofīli, daļa T limfocītu	ICAM-1, iC3b, fibrinogēns, heparīns, JAM-C, u.c.
αXβ2, CR4, CD11c/CD18	monocīti, makrofāgi, NK šūnas, dendrītiskās šūnas, neitrofilī	iC3b, ICAM-2, VCAM-1, fibrinogēns
αDβ2, CD11d/CD18	monocīti, makrofāgi, eozinofīli, neitrofilī	ICAM-3, VCAM-1
αIibβ3	Trombocīti	Fibrinogēns
αVβ3	Neitrofilī	Vitronektīns, CD31, fibronektīns, tenascīns
α4β7, LPAM-1	Limfocīti, monocīti, NK šūnas	MAdCAM-1, fibronektīns
L-selektīns, CD62L	Limfocīti, neitrofilī, eozinofīli, monocīti	PSGL-1, sialil 6-sulfo Lewis X* saturoši glikoproteīni
E-selektīns, CD62E	Endotēlija šūnas	CD44, sialil Lewis X (sLeX)* saturoši glikoproteīni, PSGL-1
P-selektīns, CD62P	Trombocīti, endotēlija šūnas	PSGL-1; sialil Lewis X (sLeX)* saturoši glikoproteīni
ICAM-1, CD54	Endotēlija šūnas, vairums leikocītu, fibroblasti	αLβ2, αMβ2
ICAM-2, CD102	Endotēlija šūnas	αLβ2, αMβ2, αXβ2
ICAM-3, CD50	Vairums leikocītu	αDβ2, αLβ2, αDβ2
ICAM-4, CD242	Eritrocīti	αLβ2, αMβ2, αXβ2, αVβ3, αIibβ3, α4β1
ICAM-5	Centrālā nervu sistēma	αLβ2
JAM-A, F11R, JAM1	Endotēlijs, epitēlijs, trombocīti, neitrofilī, limfocīti, monocīti	αLβ2, JAM-A
JAM-B, JAM2	Endotēlijs	α4β1, JAM-C
JAM-C, JAM3	Endotēlijs	αMβ2, JAM-B
VCAM-1, CD106	Endotēlijs, epitēlijs, fibroblasti, gludās muskulatūras šūnas	α4β1, α9β1, αXβ2, αDβ2

* sialil LewisX saista E- un P-selektīnus; sialil-6-sulfo-LewisX saista L-selektīnu, kas svarīgs leikocītu migrācijai caur HEV

Endotēlija šūnu antigēnus prezentējošā funkcija

T šūnu aktivācijai nepieciešami divi signāli.

Pirmais signāls ir antigēna-atkarīgs – tā ir antigēnprezentējošo šūnu [MHC + prezentētā peptīda] kompleksa saistīšanās pie T šūnu TCR, un intracellulāro kaskādi ierosina T šūnu [Ag receptora + CD3] kompleksu savienošanās klāsteros. Pirmo signālu var imitēt anti-CD3 antivielas vai lektīni (piem., PHA), kas izraisa TCR kompleksu klāsteru veidošanos, apejot specifiskā antigēna nepieciešamību.

Otrais signāls (kostimulācija) ir antigēna-neatkarīgs, un to nodrošina APC virsmas kostimulatorās molekulas (no kurām nozīmīgākās ir) B7-1 (CD80) un B7-2 (CD86), kas mijiedarbojas ar T šūnu CD28, kā arī LFA-3 (CD58), kas mijiedarbojas ar T šūnu CD2. Otrā signāla funkciju var pildīt arī noteiktās kombinācijās esoši šķīstošie faktori (piem., citokīni).

Kostimulatorie (otrie) signāli ir nepieciešami, lai T šūnas inducētu citokīnu sintēzi un sekrēciju, proliferāciju, un efektoro funkciju aktivēšanu. Saistīšanās pie TCR bez kostimulācijas bieži rezultējas ne tikai ar imūnatbildes trūkumu, bet arī ar antigēnspecifisku areaktivitāti – klonālo anergiju, vai pat ar apoptozi.

Neaktivēto T šūnu populācijas veido naivās šūnas, kas iepriekš nav sastapušas antigēnu, un atmiņas šūnas, kurās saglabājušās noteiktas pārmaiņas iepriekšējās aktivācijas rezultātā.

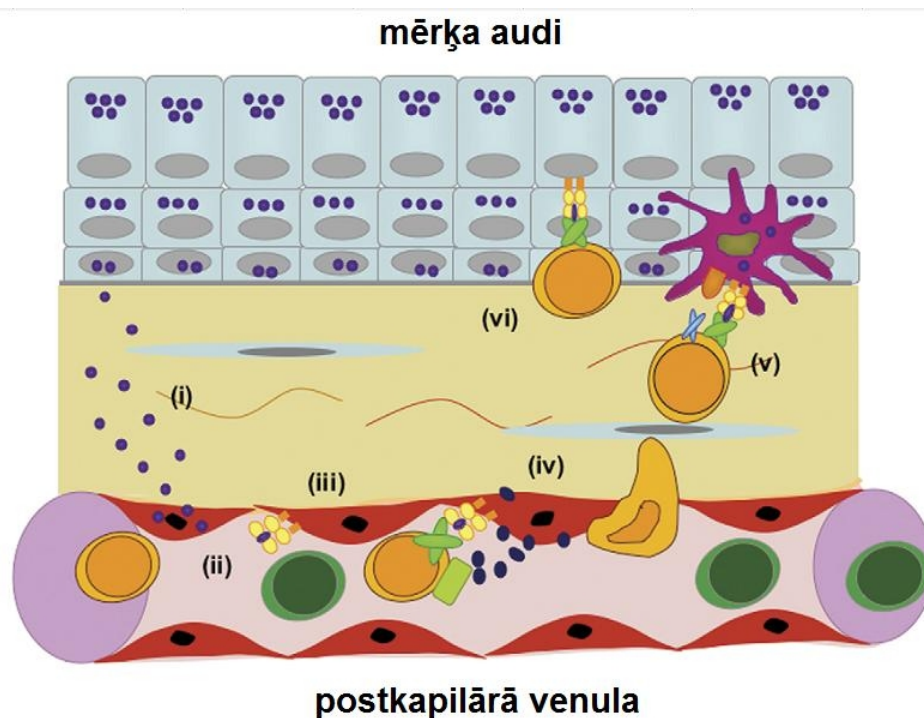
Asinsvadu endotēlija šūnas ekspresē gan I klases, gan (ja tiek stimulētas ar T šūnu sintezētiem signāliem) II klases MHC molekulas, tātad var prezentēt peptīdus gan CD8 T šūnām (MHC-I), gan CD4 šūnām (MHC-II). Tomēr endotēlija šūnas uzskata par ***pus-profesionālām antigēnprezentētājšūnām (APCs)***, ne pilnvērtīgām profesionālajām APCs, jo tās var aktivēt atmiņas T šūnas, bet ne naivās T šūnas. Profesionālās kaulu smadzeņu izcelsmes APCs aktivē gan atmiņas, gan naivās T šūnas.

Iemesls atšķirīgajai T šūnu aktivācijas kapacitātei ir kostimulācijas faktoru klātbūtne: profesionālās APCs ekspresē gan LFA-3, gan B7 molekulas, bet ECs ekspresē tikai LFA-3.

Gan MHC-I, gan MHC-II ekspresija uz endotēlija šūnām ir konstitutīva un, tā kā kapilāra lumens ir šaurāks par neaktivētas T šūnas diametru, cirkulējošās T šūnas ar ļoti lielu varbūtību saskarsies ar antigēniem, kurus prezentē endotēlijs (12.attēls). Līdz ar to, jautājums ir nevis, vai endotēlija šūnas var prezentēt antigēnus CD4 šūnām, bet gan, kādas būs šūnu mijiedarbības sekas (Ma, Pober, 1998; Marelli-Berg, 2007).

B7-1 un B7-2 kostimulācijas signālu nodod, saistoties pie CD28. Šī kostimulācija palielina IL-2 transkripciju un stabilizē IL-2 mRNA, kā rezultātā palielinās IL-2 sekrēcija no tikko aktivētajām T šūnām. IL-2 novērš T šūnu apoptozi un stimulē to proliferāciju (Abbas et al., 2007).

Kostimulācija caur CD2 palielina IL-2 transkripciju un T šūnu proliferāciju. Dažos apstākļos CD2 kostimulācijas signāli var būt spēcīgāki par CD28: CD28 kostimulācija novērš anergiju, bet CD2 var atgriezt šūnu no anergijas. (Ma, Pober, 1998)



12.attēls. Endotēlija šūnu antigēnus prezentējošā funkcija
(Marelli-Berg, 2007)

Audu izcelsmes antigēns (i) tiek uzņemts (ii), procesēts un prezentēts kopā ar MHC molekulām uz endotēlija šūnu virsmas (iii). Prāmēti specifiskie T limfocīti (oranžā krāsā) atpazīst prezentēto antigēnu, uztver endotēlija sekretētos hemokīnus (hemokīni – tumši zilā krāsā, hemokīnu receptori – gaiši zaļā) un uzsāk migrāciju audos (iv). Audos var turpināties T limfocītu aktivācija, ja šeit specifisko antigēnu prezentē vietējā (profesionālā) antigēnus prezentējošā šūna (v), vai arī anergijas inducēšana, ja antigēns tiek atpazīts kā savs (vi). Šūnas tumši zaļā krāsā – T limfocīti, kuru specifika neatbilst prezentētajam antigēnam (nesaistās un nemigrē audos).

1.8. Endotēlija šūnu izcelsme, populācijas atjaunošanās un angiogēze

Endotēlija progenitoršūnas

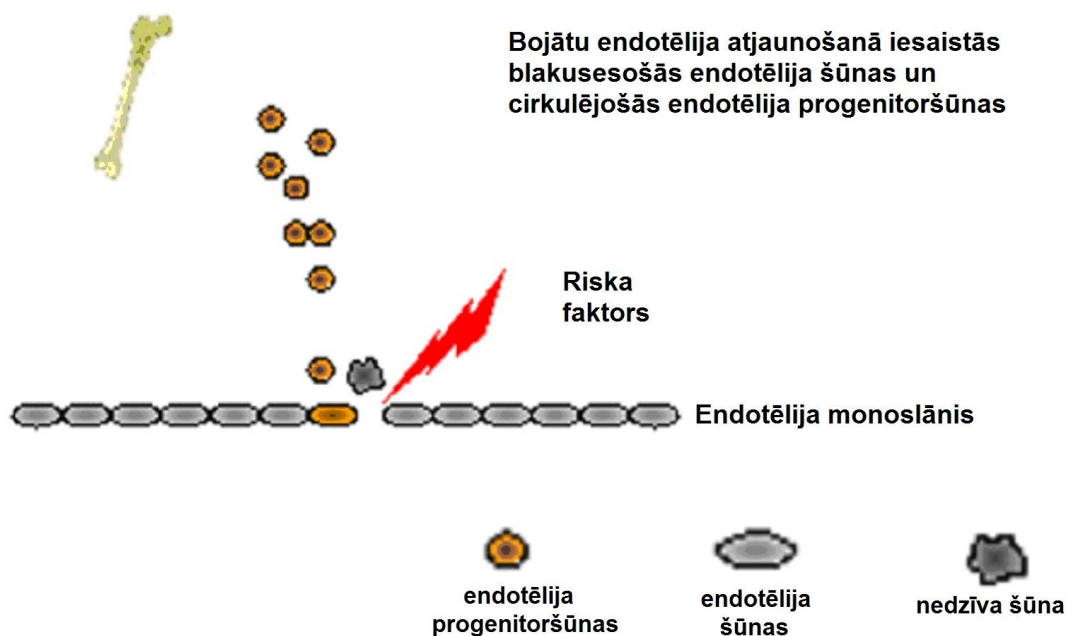
Tradicionāli tiek uzskatīts, ka bojātās endotēlija šūnas tiek aizstātas ar jaunām, kas veidojas blakus esošo endotēlija šūnu replikācijas ceļā. Tomēr pēdējie pētījumi liecina, ka asinsvadu atjaunošanā piedalās arī **endotēlija progenitoršūnas (EPCs)**. Endotēlija progenitoršūnas veidojas kaulu smadzenēs, bet to izcelsme tiek saistīta arī ar nabas saites asinīm, taukaudiem, skeleta muskuļaudiem, sirdi, asinsvadu sienīnām un liesu.

Šūnu kultūru pētījumi liecina par diviem endotēlija progenitoršūnu tipiem: agrās EPCs un vēlās EPCs (5.tabula). Agrās EPCs piedalās neovaskuloģenēzē, galvenokārt sekretējot angiogēnos citokīnus, turpretī vēlās EPCs nodrošina neovaskuloģenēzei nepieciešamo šūnu daudzumu (Liu et al, 2009).

5.tabula. Agro un vēlo endotēlija progenitoršūnu (EPCs) īpašības
(Liu et al, 2009)

Pazīme	Agrās EPCs	Vēlās EPCs
Izcelsme	CD14+ un CD14- izcelsmes šūnas, kas satur lielu daļu CD34+KDR+ šūnas	CD14- izcelsmes šūnas
Morfoloģija	vārpstas forma	bruģakmens forma
Augšanas raksturojums <i>in vitro</i>	Parādās 3-7 dienas pēc kultivēšanas sākuma; maksimālais augšanas ātrums 2. - 3. nedēļā; dzīvo 4 nedēļas	Parādās 2-3 nedēļas pēc kultivēšanas sākuma; maksimālais augšanas ātrums 4. - 8. nedēļā; dzīvo līdz 12 nedēļām
Citokīnu sekrēcija	Vairāk VEGF, IL-8, MMP-9	Vairāk MMP-2
NO produkcija	Zema	Augsta
Inkorporācija HUVEC kultūrās	Laba	Labāka
Cauruļveida struktūras veidošana	Nē	Jā
Asinsvada veidošana <i>in vitro</i>	Nē	Jā

EPCs ir nozīmīgas asinsvadu bojājumu un aterosklerozes situācijās. Endotēlija šūnu monoslāņa bojājums, kas eksperimentāli izraisīts, mehāniski noņemot endotēlija slāni vai arī inducējot hronisku iekaisumu, mobilizē EPCs no kaulu smadzenēm, kas, savukārt, mediē endotēlija slāņa atjaunošanos. Pieaug (gan *in vitro*, gan *in vivo*) datu apjoms, kas liecina, ka trombocītu adhēzija un fibrīns, kas ir sākotnējā atbilde pret asinsvada bojājumu, rekrutē kaulu smadzeņu izcelsmes progenitoršūnas uz arteriālo trombu rajoniem un inducē to diferenciāciju endotēlija fenotipa virzienā. Koagulācijas faktori trombīns un proteāzes-aktīvetais receptors 1 (PAR-1) stimulē kaulu smadzeņu EPCs proliferāciju un diferenciāciju. Tādējādi, cirkulējošās EPCs var veidot endogēnu endotēlija slāņa atjaunošanas mehānismu, nepieciešamības gadījumā aizvietojot bojātās endotēlija šūnas (13.attēls).



13.attēls. Ievainojuma gadījumā bojātās endotēlija šūnas var aizstāt gan šūnas, kas veidojušās no blakus esošajām endotēlija šūnām, kā cirkulējošās endotēlija progenitoršūnas (Liu et al, 2009).

Kardiovaskulārie riska faktori (hiperlipidēmija, hipertensija, diabēts, smēķēšana un novecošana) ir saistīti ar pazeminātu EPCs skaitu un funkcionalitāti. Noskaidroti arī virkne faktoru, kas var modulēt un paaugstināt cirkulējošo EPCs līmeni. Tie ir fiziskas aktivitātes, EPO, estrogēns, G-CSF, GM-CSF, SDF-1 un VEGF.

Fiziskas aktivitātes stimulē EPCs veidošanos un palielina cirkulācijā esošo EPCs skaitu; mehānisms – fiziskas aktivitātes sekmē NO ražošanu un antiapoptiskas vienes veidošanos.

EPO, kuram piemīt labi zināmais eritropoēzi stimulējošais efekts, ir arī spēcīgs EPCs līmeņa paaugstinātājs.

G-CSF, kura plaši zināmā funkcija ir CD34+ šūnu mobilizācija, ir arī viens no EPCs mobilizējošiem citokīniem. Rekombinantā cilvēka G-CSF injekcijas (1) palielina cirkulējošo mononukleāro šūnu līmeni, kas ekspresē arī endoteliālo šūnu līnijas marķierus, (2) sekmē reendotelizāciju un (3) inhibē neointīmas veidošanos pēc angioplastijas vai intravaskulārās radiācijas.

EPO, estrogēna un fizisko aktivitāšu ierosinātais EPCs mobilizācijas mehānisms ietver PI3K/Akt ceļa aktivāciju, kas stimulē arī NO produkciju un šūnu izdzīvošanu (Liu et al, 2009).

Angiogenēze

Angiogenēze – jaunu asinsvadu augšana no jau esošajiem asinsvadiem – ir nozīmīga gan normālajā fizioloģijā augšanas un rētu dzīšanas laikā, gan arī vairākos patoloģiskos procesos (diabētiskā retinopātija, reimatoīdais artrīts, audzēju attīstība, iekaisums). Spēcīgākie angiogenēzes mediatori ir augšanas faktori. Bazofīlais un acidofīlais fibroblastu augšanas faktori (bFGF un aFGF), vaskulārā endotēlija augšanas faktors (VEGF), endotēlija šūnu augšanas faktors (ECGF) un hepatocītu augšanas faktors (HGF) ir saistīti pie ārpusšūnas matricas heparīna un heparāna sulfāta. Neovaskularizācijas laikā šos mediatorus mobilizē endotēlija šūnu izcelsmas heparanāze un plazmīns.

Angiogēnie mediatori veicina endotēlija šūnu proliferāciju un migrāciju netiešas stimulācijas ceļā, izmantojot VEGF, kas ir spēcīgs endotēlija šūnu migrācijas un proliferācijas ierosinātājs. VEGF un citi angiogēnie faktori aktivē endotēlija šūnas sekretēt proteāzes (matricas metalloproteināzes – kolagenāze, želatināze un stromelizīns, kā arī urokināzes-plazminogēna aktivatori un audu-tipa plazminogēna aktivatori), kas atšķel endotēlija šūnas no to bazālās membrānas un ekstracelulārā matricas. Tas ļauj atbrīvotajām endotēlija šūnām proliferēt, migrēt un sintezēt jaunu bazālo membrānu, rezultātā veidojot jaunu asinsvada atzaru.

Uz endotēlija šūnu virsmas esošie hemokīnu receptori, uztverot atbilstošos hemokīnu signālus, regulē jaunā asinsvada veidošanās virzienu.

Papildus augstāk aprakstītajam endotēlija šūnu migrācijas un angiogēnes indukcijas ceļam, būtisku lomu angiogēnē spēlē arī vairākas endotēlija šūnu adhēzijas molekulas – integrīni, E-Selektīns, L-Selektīns, VCAM-1, PECAM-1, endoglin (membrānas glikoproteīns, kas ir TGFβ receptora kompleksa sastāvā) un vaskulārā endotēlija kadherīns (kadherīns-5). Piemēram, vienas šūnas kadherīns var saistīties ar kadherīnu uz blakus esošās šūnas virsmas un veidot vāju savienojumu.

Angiogēnē ir iesaistīta arī ciklooksigenāzes/prostaglandīnu sistēma. Endotēlija šūnas sekretē ciklooksigenāzes enzīmus, kas pārveido arahidonskābi prostaglandīnos, no kuriem, piemēram, prostaglandīnam E2 piemīt angiogēna darbība. Ciklooksigenāze-II ir iesaistīta VEGF-atkarīgajā neovaskularizācijā (Khazaei et al., 2008; Liebner et al., 2006).

2. Asinsvadu endotēlija šūnu disfunkcija

2.1. Endoteliālās disfunkcijas definīcija

Ar terminu „endoteliālā disfunkcija” apzīmē ģeneralizētas endotēlija šūnu funkciju pārmaiņas, ko raksturo pazemināta vazodilatatorā atbilde, samazināta prostaciklīna produkcija, paaugstināta vazokonstriktoru vielu produkcija, traucēta fibrinolīzes un iekaisuma endoteliālā kontrole, gan trombocītu, gan leikocītu adhēziju sekmējošu molekulu ekspresija, gludās muskulatūras šūnu proliferāciju un migrāciju sekmējoša aktivitāte. Centrālā iezīme NO sintēzes un biopieejamības samazināšanās, ko pamatā izraisa oksidatīvais stress, kas veidojas kā blakusprodukts iekaisuma atbildēm pret dažādu kardiovaskulārā riska faktoru (hiperlipidēmijas, hipertensijas, smēķēšanas u.c.) iedarbību. Endoteliālā disfunkcija ir aizsākums aterosklerozes un diabēta mikrovaskulāro komplikāciju attīstībai. (Calles-Escandon & Cipolla, 2001; Esper et al., 2006; Gaugler, 2005; Lekakis et al., 2011; Thatcher et al., 2010)

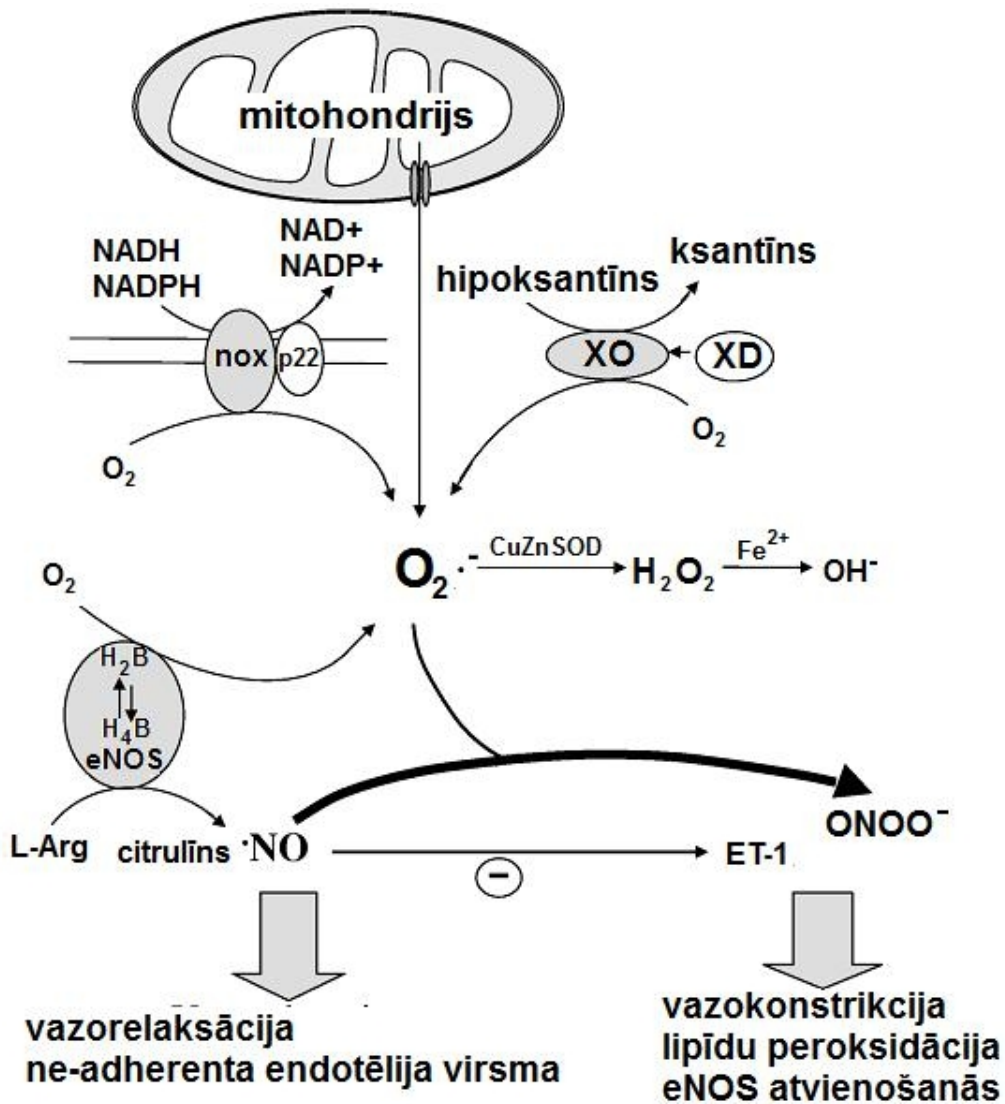
Endoteliālā disfunkcija ir endotēlija normāla adaptīvā atbilde pret audu bojājumu (endotēlija aktivācija). Piemēram, patogēniem ienākot audos, tuvumā esošās endotēlija šūnas aktivējas, atbrīvo iekaisuma mediatorus un ekspresē adhēzijas molekulas, sekmējot asins recēšanu, kas norobežo infekcijas rajonu un sekmējot leikocītu migrāciju audos, kas eliminē patogēnus.

Normālos apstākļos šie procesi iedarbina negatīvās atgriezeniskās saites mehānismus, bet dažādos patoloģiskos (hroniska iekaisuma) stāvokļos endotēlija aktivācija netiek pārtraukta. Šāda hroniska endotēlija aktivācija mikrocirkulācijā izraisa asins perfūzijas samazināšanos un audu hipoksiju, kam seko attiecīgā audu rajona un orgāna disfunkcija, lielajos asinsvados – aterosklerotiskās pārmaiņas asinsvadu sienā (Gaugler, 2005).

2.2. Endoteliālās disfunkcijas izcelsmes mehānismi

Reaktīvie skābekļa savienojumi

Superoksīda anjons ($O_2^{\bullet-}$), ūdeņraža peroksīds (H_2O_2) un hidroksil radikālis (OH^{\bullet}) endotēlija šūnās, tāpat kā citās organisma šūnās, veidojas nepārtraukti normāla metabolisma procesos. Pieaugot asinsspiedienam un aktivējošu agonistu ietekmē endotēlija šūnās paaugstinās reaktīvo skābekļa savienojumu (ROS) veidošanās. Endotēlija šūnās ROS ģenerējošie enzīmi ir NADPH oksidāze, ksantīn-oksido-reduktāze (XOR), nesajūgtā (*uncoupled*) NOS-III (eNOS) un citohroms P-450 (Berry, Hare, 2004; Szocs, 2004). Endotēlija šūnās un uz to virsmas atrodas enzīmi superoksīda dismutāzes (SOD), kas katalizē H_2O_2 veidošanos no superoksīda, kā arī katalāze un glutaciona peroksidāze, kas H_2O_2 tālāk pārveido par H_2O . Veselās endotēlija šūnās pastāv balanss starp oksidatīvajiem un anti-oksidatīvajiem procesiem, bet šī balansa zudums (oksidatīvo procesu pārsvars) izraisa endotēlija funkciju traucējumus (14.attēls). Piemēram, superoksīda anjons, reaģējot ar NO, veido peroksinitrītu ($ONOO^-$), kas samazina endotēlija spēju veikt vazodilatējošo funkciju (Khazaei et al., 2008; Szocs, 2004). Oksidatīvais stress (reaktīvo skābekļa savienojumu, ROS, pastiprināta produkcija) tiek uzskatīts par centrālo endoteliālo disfunkciju ierosinošo faktoru. Tas samazina NO biopieejamību, endotēlija šūnās aktivē iekaisuma gēnu (adhēzijas molekulu, MCP-1) ekspresiju un izraisa šūnu struktūru bojājumus, kas var ierosināt par apoptozi (Cushing et al., 1990; Endemann, Schiffrin, 2004). Sekojošajā nodaļā šie procesi apskatīti detalizētāk.



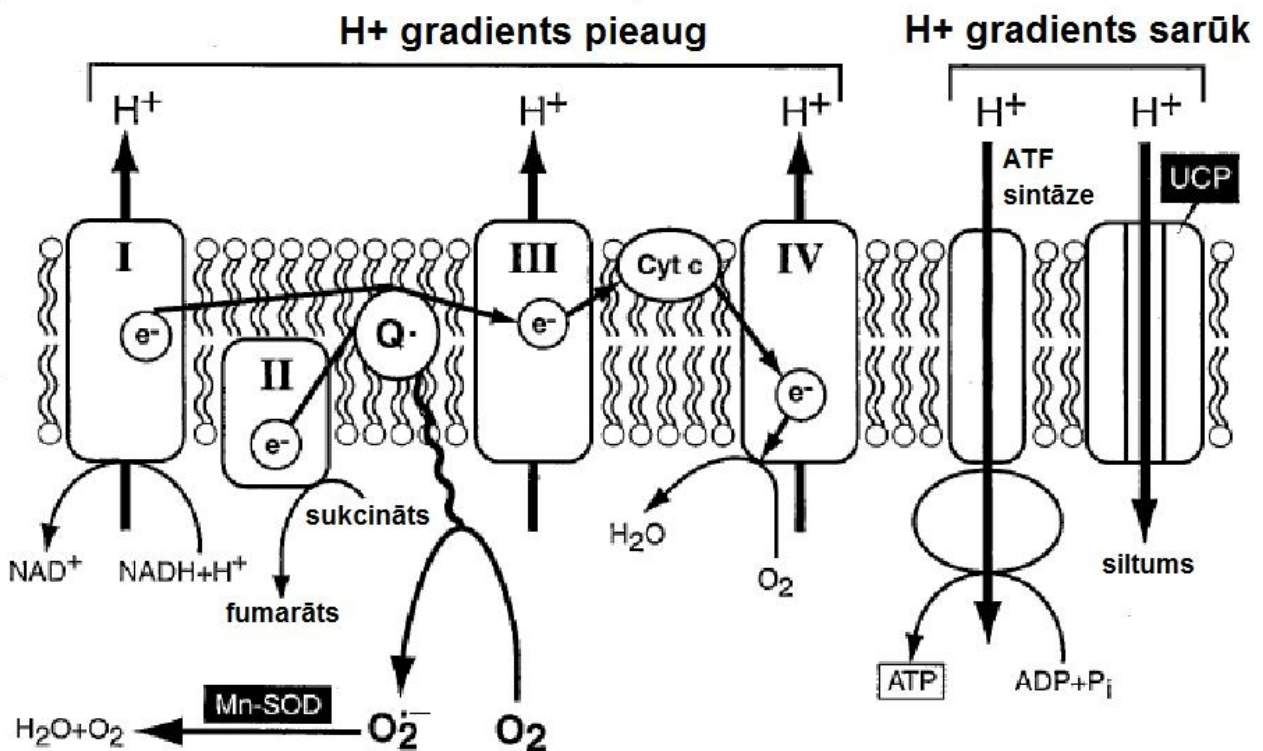
14. attēls. ROS veidošanās un vazokonstriktējošie efekti asinsvada sienā
(Szocs, 2004)

Fizioloģiski normālos apstākļos eNOS no arginīna veido citrulīnu un NO. NO izraisa vazodilatāciju (gan tieši, gan inhibējot ET-1 atbrīvošanu). Apstākļos, kad pastiprināti veidojas ROS, NO inaktivējas, reaģējot ar $O_2^{\bullet-}$ un veidojot peroksinitrītu ($ONOO^-$). NO pazemināšanās nozīmē vazodilatējošā signāla pazemināšanos, tātad – vazokonstriktējošo signālu (piem., ET-1) pārsvaru. Turklāt, peroksinitrīts ir spēcīgs oksidants un mediē lipīdu peroksifāciju un eNOS atjūgšanos (uncoupling). ROS veidojošie enzīmi endotēlija šūnās ir mitohondriju transporta ķēde, NAD(P)H oksidāze, ksantīna oksidāze (XO), nesajūgtā eNOS, citohroms P450. CuZnSOD – viena no (endotēlija šūnās esošajām) trīs tipu superoksīda dismutāzēm, kas katalizē H_2O_2 veidošanos no $O_2^{\bullet-}$. Metāla jonu klātbūtnē H_2O_2 tālāk var tikt metabolizēts par hidroksil radikāli. L-Arg – L-arginīns; H_2B – dihidrobiopterīns; H_4B – tetrahidrobiopterīns; XD – ksantīna dehidrogenāze; SOD – superoksīda dismutāze

Hroniski paaugstināta glikozes līmeņa ietekme uz endotēlija šūnām

Viena no plaši akceptētām hipotēzēm apgalvo, ka pastiprinātu ROS veidošanos izraisa ilgstoši paaugstināts glikozes līmenis, kas ir galvenais endotēlija atkarīgās relaksācijas traucējumu un tiem sekojošo mikrovaskulāro un makrovaskulāro patoloģiju iemesls (Brownlee, 2005).

Pirmkārt, hiperglikēmija sekmē superoksīda veidošanos mitohondriālajā elektronu transporta ķēdē. Mitohondriālajā elektronu transporta ķēdē satur četrus proteīnu kompleksus (komplekss I, II, III un IV, 15.attēls). Glikozei metabolizējoties trikarboksilskābju (TCA) ciklā, veidojas elektronu donori. No tiem galvenais, NADH, nodod elektronu kompleksam I. Otrs TCA ciklā (sukcināta dehidrogenāzes) ģenerētais elektronu donors, FADH₂, nodod elektronu kompleksam II. No kompleksiem I un II elektronus saņem koenzīms Q, no tā tie tiek pārnesti uz kompleksu III, citohromu-C, kompleksu IV, un visbeidzot uz molekulāro skābekli, kas tiek reducēts par ūdeni.



15. attēls. Hiperglikēmijas inducētā superoksīda veidošanās mitohondriālajā elektronu transporta ķēdē (Brownlee, 2005)

Šāda elektronu transporta sistēma ļauj precīzi regulēt ATF līmeni. Daļu enerģijas, kas atbrīvojas no elektroniem, tiem pārvietojoties pa transporta ķēdi, tiek izmantota, lai kompleksos I, III un IV sūknētu protonus pāri membrānai. Abpus membrānai veidojas sprieguma gradients, kas ir enerģijas avots ATF sintāzei (no ADP un F veido ATF). Atvienojošie proteīni (*uncoupling proteins, UCPs*) samazina sprieguma starpību, pārvēršot enerģiju siltumā, un darbojas kā ATF sintēzes ātruma regulatori.

Ja TCA ciklā tiek oksidēts lielāks daudzums glikozes, veidojas vairāk elektronu donoru (NADH un FADH₂), kas “dzen” mitohondriālo elektronu transporta ķēdi. Spriegums abpus mitohondriālajai membrānai pieaug, sasniedzot kritisku līmeni, kurā tiek bloķēts komplekss III un elektroni atgriežas pie koenzīma Q. Koenzīms Q atdod elektronus molekulārajam skābeklim, ģenerējot superoksīdu. Enzīma superoksīda dismutāzes mitohondriālā izoforma (mangāna superoksīda dismutāze, Mn-SOD) degradē šo skābekļa brīvo radikāli par ūdeņraža peroksīdu, kas tālāk citu enzīmu darbības rezultātā tiek pārvērsts par H₂O un O₂ (15.attēls).

Otrkārt, ROS inducētie DNS bojājumi aktivē PARP un modificē GADPH.

Palielinātā brīvo radikāļu koncentrācijā, kad palielinās DNS ķēžu pārrāvumu rašanās risks, aktivējas DNS reparācijas enzīms PARP (poli-ADP-ribozes-polimerāze). Aktivēta PARP šķeļ NAD⁺ molekulu nikotīnskābē un ADP-ribozē. No ADP-ribozes PARP veido polimērus, kas saistās pie glicerāldehīda-3-fosfāta dehidrogenāzes (GAPDH) un citiem kodola proteīniem. GAPDH ir citosola proteīns, kas pārvietojas arī uz kodolu un veic būtisku lomu DNS atjaunošanā. Turklāt, PARP modulē arī NF-kB aktivāciju – tātad – proinflammatoro gēnu ekspresiju. (Brownlee, 2005)

Treškārt, ja tiek kavēta GAPDH aktivitāte, tad pieaug visu glikolīzes reakciju ķēdē augstākesošo starpsavienojumu koncentrācijas (16.attēls):

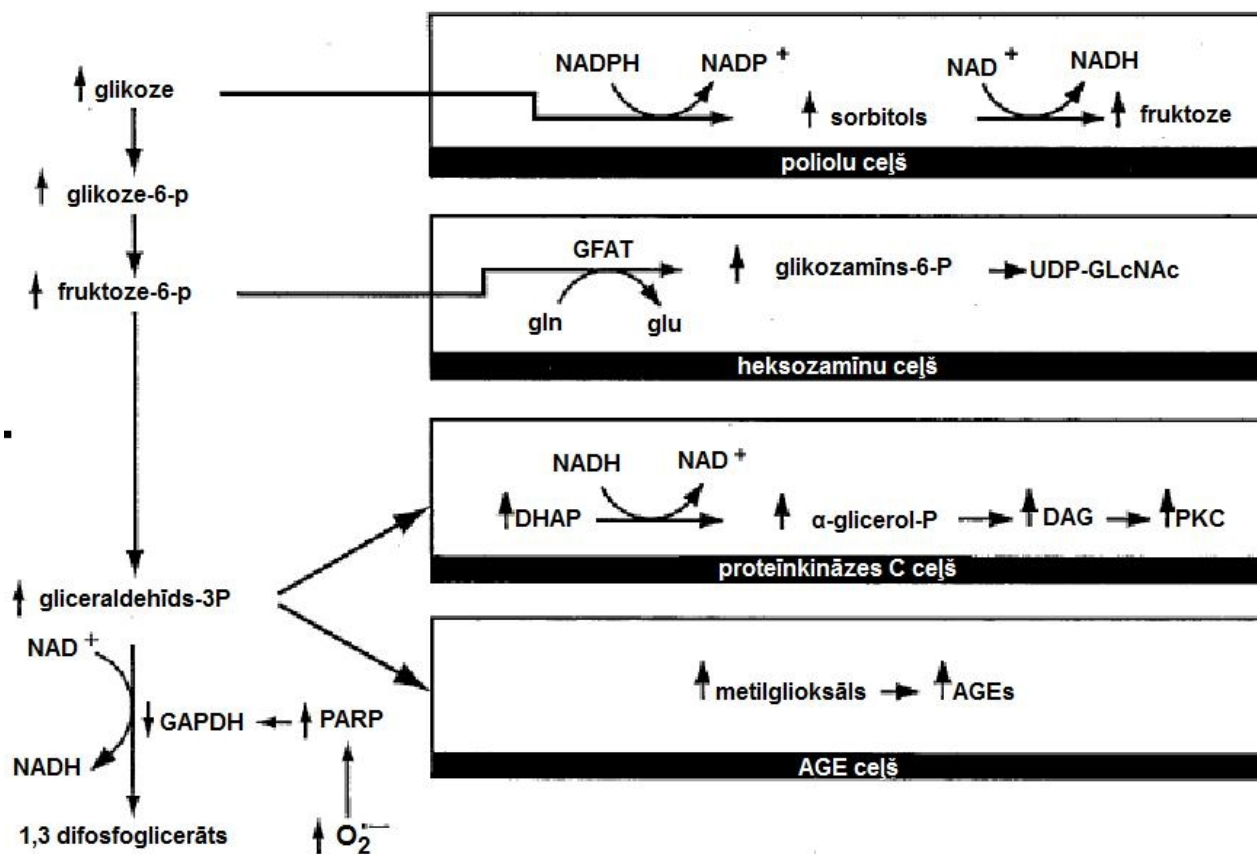
1) glicerāldehīda-3-fosfāts aktivē divus no četriem ceļiem:

a) AGE ceļu, jo galvenais intracellulārais AGE priekštecis ir metilglioksāls, kas veidojas no glicerāldehīda-3-fosfāta;

b) klasisko PKC ceļu, jo diacilglicerols (DAG), kas ir visu trīs izoformu PKC koaktivators, arī veidojas no glicerāldehīda-3-fosfāta;

2) fruktozes-6-fosfāts pastiprina heksozamīnu ceļu – enzīms GFAT (glutamīna/fruktozes-6-fosfāta amidotransferāze) konvertē fruktozes-6-fosfātu par UDP-*N*-acetilglikozamīnu;

3) glikoze pastiprina poliolu ceļu – enzīms aldozes reduktāze reducē glikozi, patērējot NADPH.

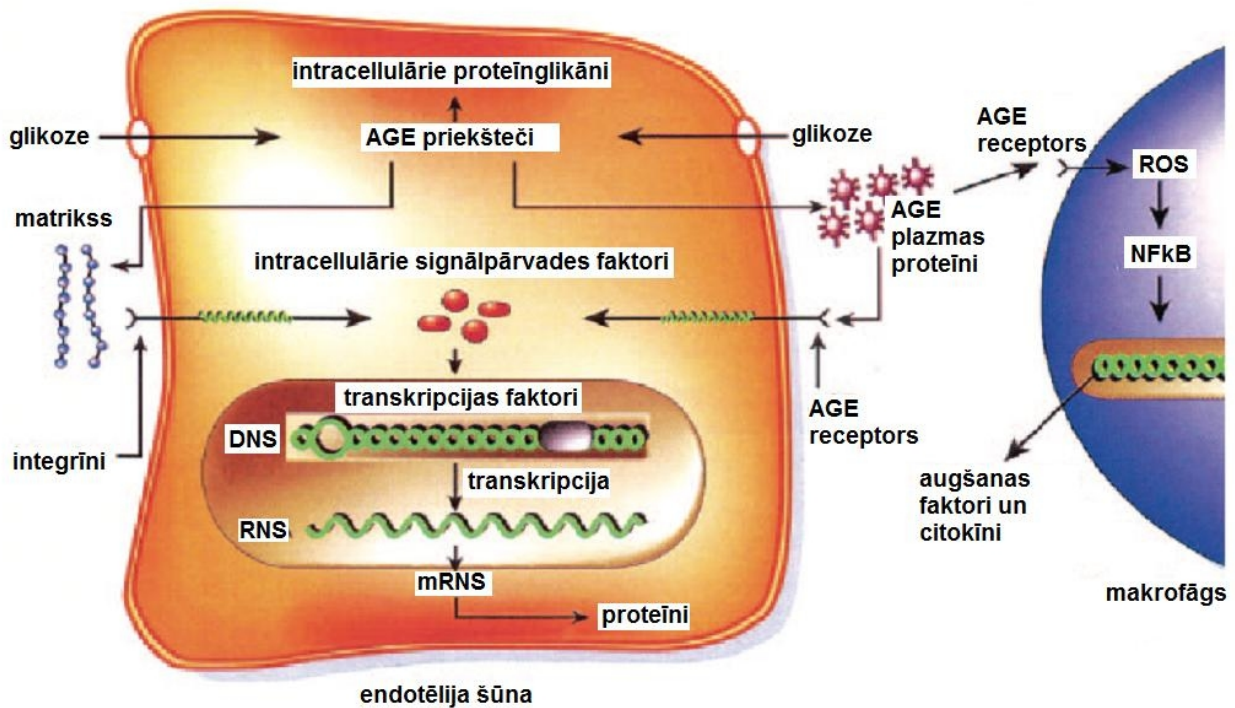


16.attēls. Mitohondrijos palielinātā daudzumā producētais superoksīds, inhibējot glicerāldehīda-3-fosfāta dehidrogenāzi (GAPDH), pastiprina četrus bioķīmisko reakciju ceļus (Brownlee, 2005)

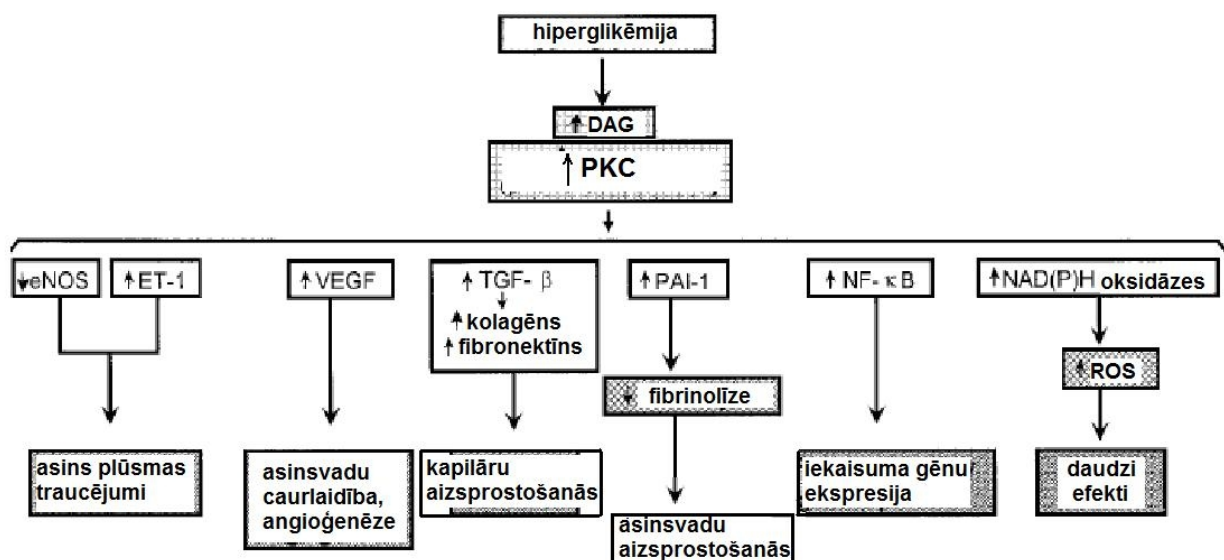
Katrs no šiem pastiprināti aktivētajiem procesiem vairākos veidos sekmē endoteliālās disfunkcijas attīstību.

AGE priekšteči (prekursori) izraisa šūnu bojājumus, iesaistot vismaz trīs mehānismus (17.attēls):

- 1) intracellulāro proteīnu modifikācija, to vidū (kas ir visbūtiskāk) arī gēnu transkripciju regulējošo proteīnu modificēšana;
- 2) AGE priekšteči var iziet ārpus šūnas un modificēt ekstracellulārā matricas molekulas, kas ietekmē signalizāciju starp šūnām un matricu, izraisot šūnu disfunkciju;
- 3) ārpus šūnas AGE priekšteči var modificēt arī cirkulējošos proteīnus (piem., albumīnu). Šādi modificēti proteīni saistās pie AGE receptoriem, aktivē tos un ierosina iekaisuma citokīnu un augšanas faktoru sintēzi un sekrēciju, kas tālāk izraisa asinsvadu patoloģiju.



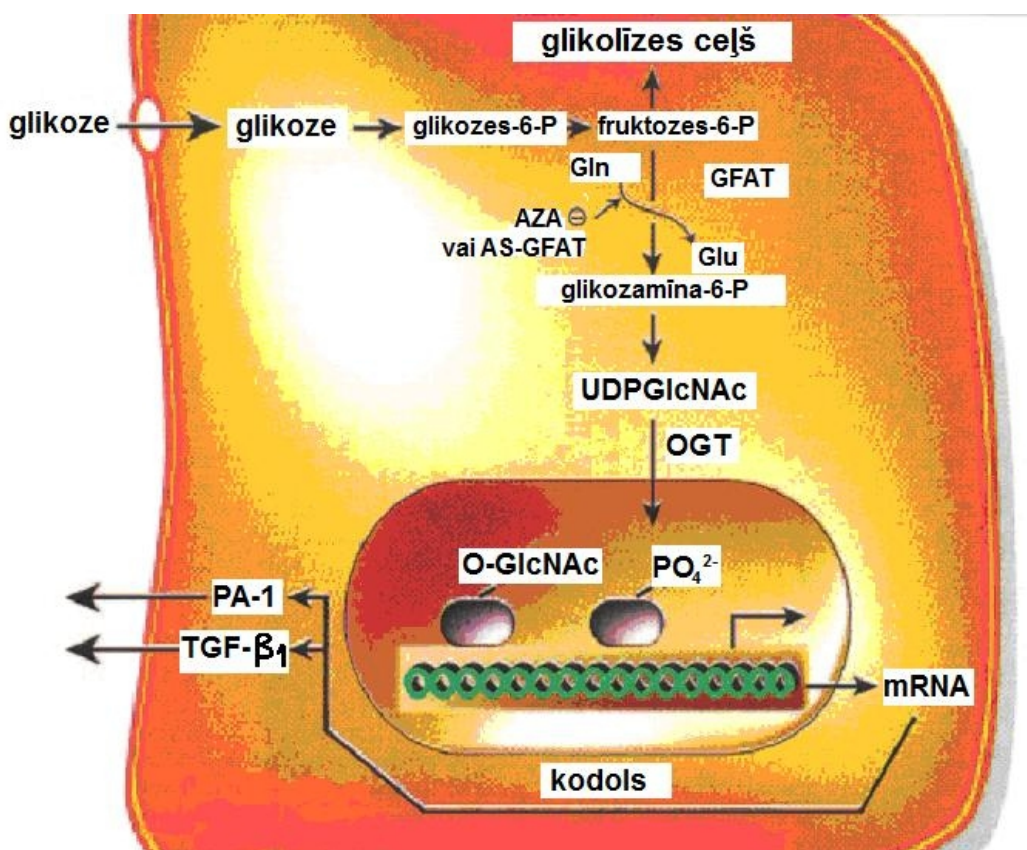
17.attēls. Pastiprināta AGE priekšteču (prekursoru) veidošanās un patoloģiskās sekas (Brownlee, 2005)



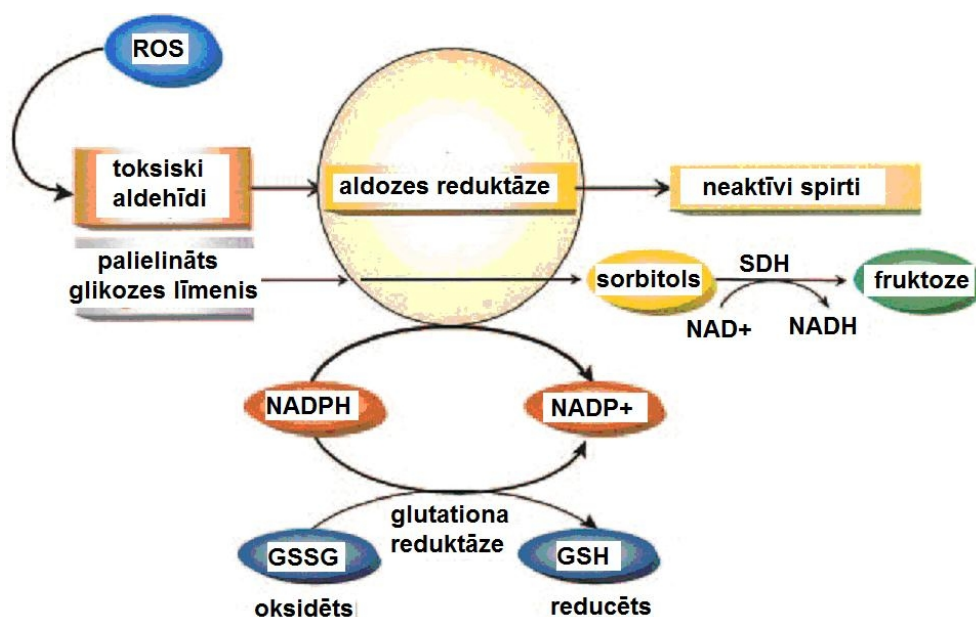
18.attēls. Hiperglikēmijas izraisa pastiprinātu PKC aktivitāti, kā sekas ir vairāku gēnu ekspresijas pārmaiņas
 Augšupvērstā bultiņa norāda ekspresijas palielināšanos, lejupvērstā – samazināšanos (Brownlee, 2005)

Pastiprināti aktivēta PKC izraisa vairāku gēnu ekspresijas pārmaiņas, kā sekas ir traucēta vazodilatācija, iekaisuma procesu un asinsvadu caurlaidības palielināšanās, asinsreces faktoru paaugstināšanās un fibrinolītisko faktoru samazināšanās, angiogēneses stimulācija, kā arī papildus ROS veidošanās (18.attēls).

Hiperglikēmija sekmē heksozamīnu ceļa reakcijas, kā rezultātā palielinās UDPGlcNAc (uridīna-difosfāta-N-acetil-glikozamīna) veidošanās. N-acetil-glikozamīns reaģē ar transkripsijas faktoru serīna un treonīna atlikumiem (glikozaminācija), kas bieži izraisa patoloģiskas pārmaiņas gēnu ekspresijā. Piemēram, transkripsijas faktora Sp1 modifikācijas rezultātā pastiprinās TGF- β 1 un PAI-1 ekspresija; abu šo signālmolekulu paaugstināts līmenis ir nelabvēlīgs rādītājs diabēta gadījumā (19.attēls).



19.attēls. Hiperglikēmija sekmē heksozamīnu ceļa reakcijas (Brownlee, 2005)



20.attēls. Hiperglikēmija pastiprina poliolu ceļa reakcijas
(Brownlee, 2005)

Poliolu ceļa enzīma aldoses reduktāzes pamatfunkcija ir reducēt toksiskus aldehīdus par neaktīviem spirtiem. Ja glikozes koncentrācija šūnā kļūst pārmērīgi augsta, tad aldoses reduktāze reducē arī lieko glikozi par sorbitolu, kas pēc tam tiek oksidēts par fruktozi. Redukcijas reakcijās tiek patērēts kofaktors NADPH (20.attēls). Pastiprinātai poliolu ceļa aktivitātei ir sekojoši nelabvēlīgi efekti:

1) NADPH ir nepieciešams, lai atjaunotu svarīgu intracelulāro antioksidantu – glutationu; samazinot glutaciona daudzumu, poliolu ceļš palielina šūnas jutību pret intracelulāro oksidatīvo stresu;

2) NO sintēzei no L-arginīna bez skābekļa un kofaktoriem BH₄, FAD un FMN, ir nepieciešams arī NADPH; samazinot NADPH pieejamību, poliolu ceļš samazina arī NOS veikto NO sintēzi.

Hiperglikēmija un ROS kā NFκB aktivatori, ierosina iNOS ekspresiju un NO sintēzi. Tomēr, tā kā notiek gan NO, gan superoksīda pārprodukcija (superoksīda veidošanās palielinās trīs reizes), NO biopieejamība ir samazināta un endotēlija atkarīgās vazodilatatorās sistēmas efektivitāte pazeminās, jo:

- 1) superoksīds, reaģējot ar NO, ne tikai vienkārši samazina tā biopieejamību, bet veido spēcīgu oksidantu peroksinitrīta anjonu (ONOO⁻), kas oksidē proteīnu sulfhidrilgrupas, iniciē lipīdu peroksidāciju un nitrē aminoskābes (piem., tirozīnu, kas ietekmē vairākus

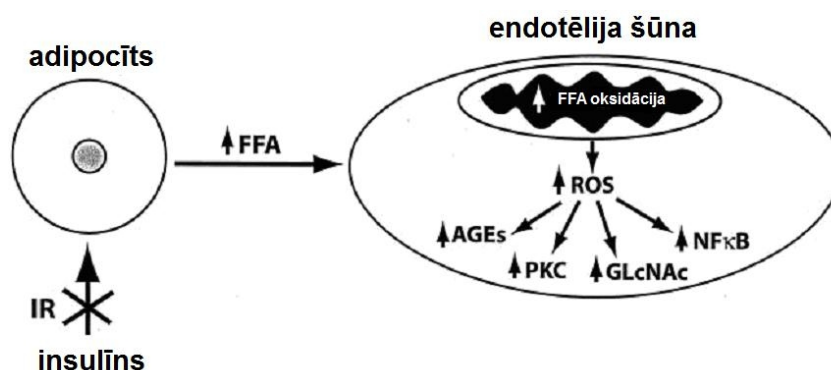
signāltransdukcijas ceļus), kā arī izraisa DNS ķēžu pārrāvumus, kas aktivē kodola enzīmu PARP;

- 2) superoksīds modificē kofaktoru BH4 un var oksidēt NO sintēzei nepieciešamus eNOS rajonus (piem., cinka-tiolāta centru), kā rezultātā zūd eNOS funkcionālā aktivitāte.

Papildus iepriekšminētajam, arī paši ROS izraisa daudzus endotēlija šūnām nevēlamus efektus, kas stimulē asinsvadu patoloģiju attīstīšanos: pastiprinātu lipoproteīnu oksidāciju, proinflammatoro gēnu aktivāciju, asinsvadu gludās muskulatūras šūnu fenotipa maiņu, apoptozes ieslēgšanos (endotēlija šūnās, bojājot to DNS) un, kas, iespējams, ir vissvarīgākais – NO biopieejamības samazināšanos.

Zema blīvuma lipoproteīns (LDL) neizmainītā formā nav aterogēna molekula, bet oksidatīvā stresa apstākļos LDL modificējas par oksidēto LDL (oxLDL), kas saistās pie makrofāgu *scavenger* receptoriem. Makrofāgi, kas uzņēmuši noteiktu daudzumu oxLDL, pārveidojas par aterosklerozei raksturīgajām putu šūnām. oxLDL arī inducē imūnšūnu hemoatraktanta MCP-1 sintēzi un gludās muskulatūras šūnu proliferāciju.

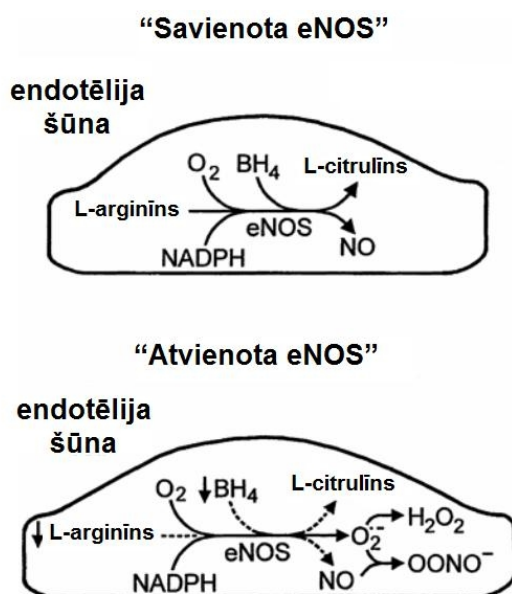
Iepriekš aprakstītos efektus izraisa arī palielināta taukskābju atbrīvošanās no adipocītiem insulīna rezistences apstākļos. Gan šūnu kultūrās, gan dzīvnieku modeļos ir parādīts, ka insulīna rezistences apstākļos pastiprinās brīvo taukskābju transports no adipocītiem uz arteriālajām endotēlija šūnām, kur atbilstoši pastiprinās to oksidācija mitohondrijos. Tā kā taukskābju β -oksidācijas un brīvo taukskābju acetil-CoA oksidācija TCA ciklā ģenerē tos pašus elektronu donorus, ko glikozes oksidācija (NADH un FADH₂), palielināta brīvo taukskābju koncentrācija, tāpat kā augstāk aprakstītā hiperglikēmija, izraisa ROS pārprodukciju mitohondrijos un tai sekojošos nelabvēlīgos efektus (21.attēls).



21.attēls. **Insulīna rezistence pastiprina taukskābju atbrīvošanos un oksidāciju, kas endotēlija šūnu mitohondrijos izraisa pārmērīgu ROS veidošanos**
(Brownlee, 2005)

BH4 deficīts

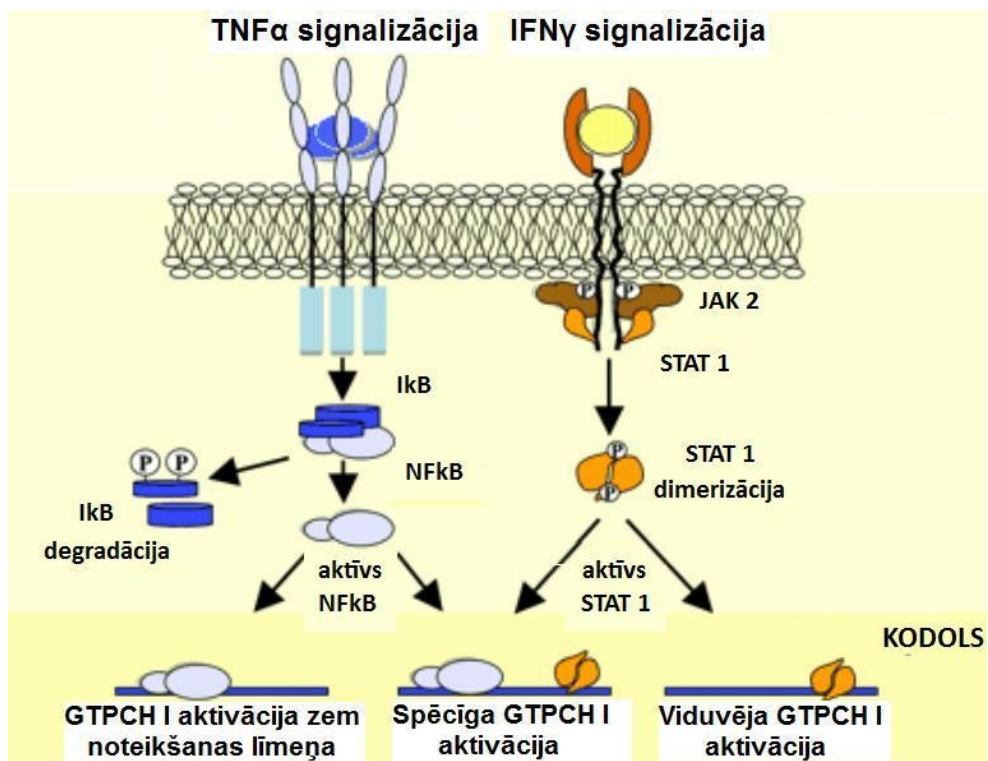
Tetrahidrobiopterīns (BH4) ir NOS kofaktors, kas nepieciešams NO sintēzei. BH4 trūkuma gadījumā notiek NOS atvienošanās, un NO sintēzes vietā tiek producēts superoksīds un H₂O₂. (22.attēls; Katusic, 2001)



22.attēls. BH₄ trūkuma gadījumā notiek NOS atvienošanās, un NO sintēzes vietā tiek producēts superoksīds un H₂O₂ (Katusic, 2001)

BH₄ veidojas no guanozīna trifostāta daudzpakāpju procesā. Ātrumu limitējošais enzīms ir GTP ciklohidrolāze I (GTPCH I), kas veic BH₄ sintēzes pirmo soli. Iekaisuma signālu ietekmē, (konkrētāk – intracellulāro faktoru NFκB un STAT1 vienlaicīgas aktivācijas gadījumā) endotēlija šūnās palielinās GTPCH I ekspresija. Tiek uzskatīts, ka šī ir kompensatora atbilde ar mērķi uzturēt BH₄ (un, līdz ar to, NO sintēzes) līmeni, jo BH₄ (spēcīgs reducējošais aģents) oksidējas un zaudē savu kofaktora aktivitāti iekaisuma radītā oksidējošo savienojumu ietekmē. (23.attēls; Peterson, Katusic, 2005)

Tātad, no vienas puses iekaisuma radītie oksidatīvie savienojumi izraisa NOS *uncoupling*, kas nozīmē NO sintēzes samazināšanos, bet no otras puses – iekaisuma mediatori (ja tie aktivē gan intracellulāro NFκB, gan STAT1) stimulē reducējošā BH₄ sintēzi, kas sekmē NOS sintezēt NO.



23.attēls. GTPCH I indukcijai endotēlija šūnās nepieciešama vienlaicīga NF κ B un STAT1 aktivācija kopā ar neaktīvu STAT3 (Peterson, Katusic, 2005)

Adipocītu sintezēto signālvielu ietekme uz endotēlija šūnām

Lielākajai daļai adipocītu producēto signālmolekulu (leptīns, rezistīns, TNF α , IL-6, MCP-1, PAI-1) ir endotēlija disfunkciju sekmējoša ietekme un to producētais daudzums ir proporcionāls taukaudu masai. Adipocītu sintezētie un atbrīvotie produkti (brīvās taukskābes un adipokīni IL-1, IL-6, TNF α , leptīns, rezistīns, PAI-1) palielinātā daudzumā var izraisīt insulīna rezistenci un endotēlija disfunkciju (24.attēls). Insulīna rezistence, savukārt, sekmē hiperinsulinēmiju un sekojošu turpmāku taukaudu masas palielināšanos (Caballero, 2003).

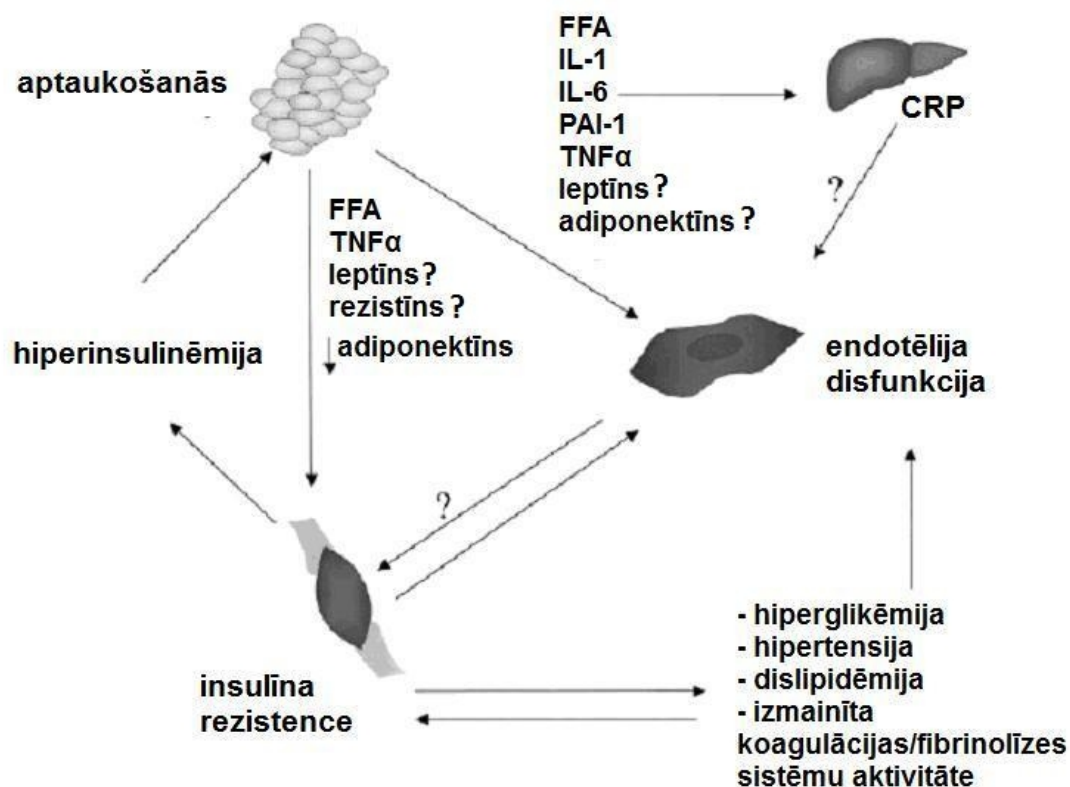
Leptīns strukturāli līdzinās proinflammatorajam citokīnam (Coppack, 2001) un endotēlija šūnās (1) palielina ROS veidošanos, izraisot oksidatīvo stresu, (2) stimulē proinflammatoro citokīnu sintēzi un sekrēciju, kā arī sekmē angiogēnēzi, inducējot MMP-9 un VEGF. Kopumā leptīns ir endoteliālo disfunkciju un aterosklerotisko iekaisumu veicinošs faktors (Abdella et al., 2005; Cao et al., 2001; Taleb et al., 2007). **Rezistīns** endotēlija šūnās (1) stimulē ET-1 atbrīvošanu, (2) stimulē VCAM-1 un MCP-1 ekspresiju. Paaugstināta rezistīna koncentrācija ir saistīta ar insulīna rezistences un aptaukošanās attīstību (Avogaro et al., 2008; Cao, 2007).

TNF α endotēlija šūnās (tāpat kā citās šūnās) ierosina NF-kB transkripciju, kā rezultātā aktivējas iekaisuma citokīnu un adhēzijas molekulu ekspresija. Šai NF-kB mediētajai kaskādei raksturīga pozitīva atgriezeniskā saite. Daudzi NF-kB aktivēto gēnu produkti, saistoties pie virsmas receptoriem, aktivē NF-kB un notiek iekaisuma signālu amplifikācija. Tātad, TNF α , inducējot iekaisuma gēnu ekspresiju un ar iekaisumu saistīto ROS veidošanos endotēlija šūnās, sekmē endoteliālās disfunkcijas un ateroģenēzes attīstību (Aldhahi, Hamdy, 2003). TNF α arī sekmē insulīna rezistences attīstību (pazemina insulīna-atkarīgo glikozes uzņemšanu), ietekmējot insulīna receptoru ekspresiju un glikozes transportiera GLUT-4 translokāciju (Coppack, 2001).

IL-6 ir nozīmīgs endotēlija caurlaidību palielinošs mediators – tas iedarbojas uz blīvajiem savienojumiem un izraisa šūnas morfoloģisko īpašību pārmaiņas. Turklāt, IL-6 palielina AngII receptora AT1 ekspresiju uz endotēlija šūnu virsmas, līdz ar to sekmējot vazokonstrikciju. Endotēlija šūnas ekspresē nepilnu IL-6 receptoru; trūkstošā receptora subvienība pievienojas tikai iekaisuma situācijā. IL-6 efektus endotēlija šūnās mediē intracellulārā PKC (Cao, 2007; Bruunsgaard, 2002). TNF un IL-6 iedarbojas arī tieši uz gludās muskulatūras šūnām, izraisot tajās konstrikciju un leukocītu hemoatraktanto citokīnu (hemokīnu) sintēzi.

Adiponektīns ir polipeptīds, kuru specifiski ekspresē diferencēti adipocīti; liels tā daudzums nonāk cirkulācijā. Endotēlija šūnās adiponektīns stimulē NO produkciju un ir nozīmīgs

antiaterogēns faktors. Piemēram, pētījumā pacientiem ar hipertensiju tika parādīta cieša adiponektīna plazmas koncentrācijas korelācija ar reaktīvās hiperēmijas izraisīto NO-mediēto vazodilatoro atbildi (Avogaro et al., 2008; Cao, 2007; Ouchi et al., 1999). Adiponektīns spēj novērst insulīna signalizācijas traucējumus (Yamauchi, Kadowaki, 2008; Sell et al., 2006) un pazemināt hemokīna IL-8 ekspresiju endotēlija šūnās (Kobashi et al., 2005). Adiponektīna koncentrācija negatīvi korelē ar hemokīna MCP-1 koncentrāciju (Schinner et al., 2008)



24.attēls. Aptaukošanās, insulīna rezidences un endoteliālās disfunkcijas saistība
(Caballero, 2003)

Pastiprināta argināzes aktivitāte

Viens no nozīmīgiem eNOS aktivitāti kontrolējošiem faktoriem ir tās substrāta L-arginīna pieejamība. L-arginīns ir arī substrāts vaskulārajos audos ekspresētajiem enzīmiem argināzēm. Ir divas atšķirīgas argināžu formas: citosola argināze I (ArgI) un mitohondriālā argināze (ArgII). Endotēlija šūnās ArgII aktivitāti paaugstina vairāki aterotrombozes mediatori: trombīns, iekaisuma

citokīni un oksidētie LDL. Aterosklerozes modeļos pelēs parādīts, ka paaugstināta argināzes aktivitāte vaskulārajos audos ir iesaistīta endotēlija disfunkcijas veidošanās mehānismā. (Thatcher et al., 2010)

Asins plūsmas cērpes spēka loma

Aterosklerotiskās plātnītes attīstību sekmējošs faktors ir izmainītas asins plūsmas cērpes spēka īpašības. Taisnās asinsvadu glūtnēs asins plūsma ir lamināra ar augstu vidējo cērpes spēka vērtību. Šie rajoni ir relatīvi rezistenti pret aterosklerozes procesu aizsākšanos. Turpretī asinsvadu sazarojumu vietām raksturīga divvirzienu, svārstīga (oscilatora) plūsma ar zemām vidējā cērpes spēka vērtībām, kas ietekmē endotēlija šūnu gēnu ekspresiju, morfoloģiju un funkcijas, sekmējot endoteliālo disfunkciju un aterosklerotisko plātnīšu veidošanos. Viens faktoriem, kas mediē oscilatorās plūsmas inducēto endoteliālo disfunkciju, ir traucēta eNOS ekspresija un fosforilācija. (Thatcher et al., 2010)

Insulīna un insulīnam līdzīgā augšanas faktora 1 (IGF-1) ietekme

Insulīns, saistoties pie tirozīnkināzes receptora uz endotēlija šūnu virsmas, izraisa vazodilatējošus un mitogēnus efektus, tādejādi piedaloties metabolās un hemodinamiskās homeostāzes savstarpējā koordinēšanā. (Ahmed & Goldstein, 2008)

Var izšķirt divus insulīna ierosinātos intracelulāros signālceļus (25.attēls):

1) insulīna vazodilatējošo un endotēlija šūnu protekcējošo aktivitāti mediē PI-3 kināzes atkarīgie signālceļi, kas noslēdzas ar NO produkcijas ierosināšanu.

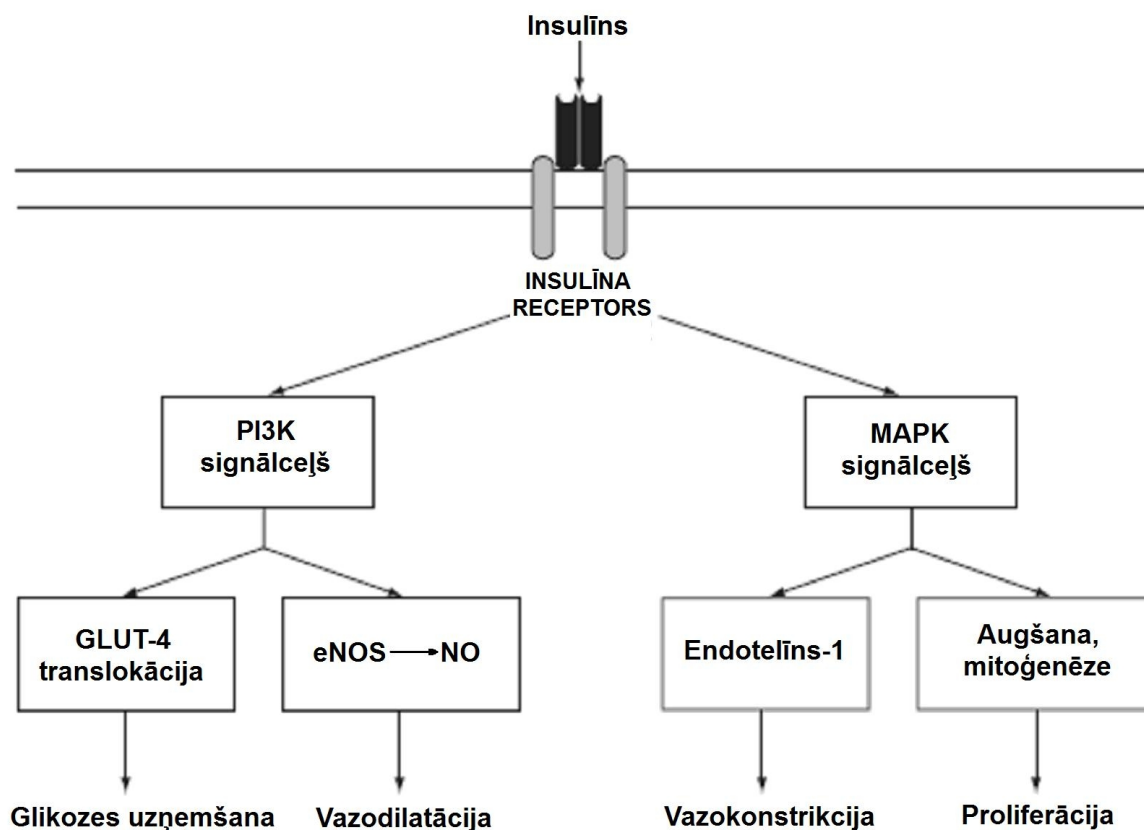
2) insulīna mitogēnos, augšanas un vazokonstrītvos efektus (insulīna izraisīto ET-1 sekrēciju) mediē MAP-kināžu ceļi.

Insulīna-stimulētā NO produkcija

Insulīna receptora tirozīnkināzes substrāta-I fosforilācija aktivē PI3-kināzi, kas tālāk aktivē Akt kināzi. Akt tieši fosforilē un aktivē eNOS, kas uzsāk NO sintēzi.

Fizioloģiskās koncentrācijās insulīns var inducēt divkārtīgu asinsplūsmas palielināšanos (ar nosacījumu, ka personai nav insulīna rezistence) atslābinātos skeleta muskuļos. Aktīvāka asinsplūsma attiecīgi palielina barības vielu un arī paša insulīna piegādi skeleta muskuļu starpšūnu šķidrumā, kur insulīns veic savus tiešos efektus: saistās pie muskuļu šūnu virsmas receptoriem un veicina GLUT-4 translokāciju un glikozes uzņemšanu.

Tāpat insulīna vazodilatējošajai aktivitātei ir būtiska loma glikozes metabolismā, jo, palielinot asinsplūsmu, palielinās insulīna un barības vielu piegāde audu rajoniem, kur notiek glikozes uzņemšana. Insulīna terapija izraisa būtisku pieaugumu gan endotēlija-atkarīgajā, gan endotēlija-neatkarīgajā vazodilatācijā arī T2DM gadījumos. (Ahmed & Goldstein, 2008).



25.attēls. Insulīna ierosinātā signāltransdukcija endotēlija šūnās
 PI3 – inozitola trifosfāts; MAP-kināze – mitogēnaktivētā proteīnkināze; GLUT – glikozes transportieris
 (Ahmed & Goldstein, 2008).

Insulīna pretiekaisuma efekti

Gan *in vivo*, gan *in vitro* pētījumos parādīts, ka insulīns pazemina ROS veidošanos, p47phox ekspresiju (p47phox ir NADPH oksidāzes – enzīma, kas ģenerē endoteliālo superoksīda radikāļus, aktivitātes indikators) un NF-kB saistīšanos, bet paaugstina I-kB ekspresiju. No iepriekšminētā var secināt, un tas arī demonstrēts virknē pētījumu, ka insulīns samazina daudzu pro-inflamatoro un endotēlija caurlaidību veicinošo faktoru ekspresiju (ICAM-1, MCP-1, PAI-1, MMP-9, VEGF, CRP, seruma amiloīdu A u.c.), kā arī kavē trombocītu agregāciju (Ahmed & Goldstein, 2008).

C-peptīds

Insulīna prekursors C-peptīds ir endoteliālo disfunkciju kavējoša molekula. Endotēlija šūnās paaugstina intracelulāro Ca²⁺ koncentrāciju un sekmē NO sintēzes aktivitāti (Hills, Brunskill, 2008). C-peptīda koncentrācija asinīs pozitīvi korelē ar endotēlija atkarīgo vazodilatāciju (Manzella et al., 2003).

Insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1 (IGF-1)

IGF sistēmu veido divi peptīdu hormoni (IGF-1 un IGF-2), vairāku veidu šūnu virsmas receptori (IGF-R) un vairāku veidu cirkulējošie IGF-saistošie proteīni (IGFBP) (Denley et al., 2005). Gan insulīna, gan IGF receptori (IR un IGF-R) pieder tirozīnkināžu receptoru saimei. Šiem receptoriem ir tetramēra struktūra: tos veido divi $\alpha\beta$ heterodimēri, kuru α subvienība novietota ekstracelulāri, bet β subvienība – intracelulāri (Johansson, 2008).

IR un IGF-R atsevišķie heterodimēri nereti savienojas, veidojot hibrīdus receptorus, kas sastāv no viena IR $\alpha\beta$ dimēra un viena IGF-R $\alpha\beta$ dimēra. Šie hibrīdie receptori IGF saista ar afinitāti, kas tuva IGF-R, bet insulīnu saista ar ļoti vāju afinitāti (Siddle et al., 2001).

IGF sistēma mediē augšanas hormona (GH) somatotropās funkcijas. Tā regulē vairākus nozīmīgus procesus, ieskaitot šūnu augšanu, proliferāciju, diferenciāciju, izdzīvošanu (apoptozes novēršanu) un migrāciju, kas ietekmē audu veidošanos un remodelāciju, kaulu augšanu, smadzeņu attīstību un enerģijas metabolismu. Sasummējot iepriekšminēto, var apgalvot, ka IGF sistēma regulē organisma izmērus un dzīves ilgumu (Denley et al., 2005; O'Connor et al., 2008).

Asinīs cirkulējošā IGF-1 koncentrācija mainās atkarībā no vecuma, barības vielu uzņemšanas statusa, ķermeņa uzbūves un augšanas hormona sekrēcijas. (O'Connor et al., 2008). Lielākā daļa (99%) plazmā esošā IGF-1 ir neaktīvā formā, saistīts ar IGFBP-3 un IGFBP-1, un tā atbrīvošanos regulē insulīns (Lehtihet et al., 2009; Wheatcraft, Kearney, 2009). Insulīns arī kavē IGFBP-1 sintēzi hepatocītos. Kateholamīni, glikagons, kortizols un ROS sekmē IGFBP-1 sintēzi un saistīšanos plazmas IGF-1 (Wheatcraft, Kearney, 2009).

Iekaisuma citokīni (TNF α un IL-1 β), tāpat kā insulīna gadījumā, šūnās var izraisīt IGF-1 rezistenci (O'Connor et al., 2008), savukārt mioblastu šūnu kultūrās parādīts, ka antiinflammatorais citokīns IL-10 novērš iekaisuma citokīnu (TNF α un IL-6) inducēto IGF-1 rezistenci (Strle et al., 2007). Pārmērīga IGF signalizācijas aktīviāte ir audzēju attīstību veicinošs faktors (Denley et al., 2005), bet pazemināts cirkulējošā IGF-1 līmenis ir saistīts ar metabolā sindroma, otrā tipa cukura diabēta un hipertensijas attīstības risku, piemēram, parādīts, ka eksogēnā IGF-1 ievadīšana otrā tipa cukura diabēta pacientiem samazina glikēmiju un insulīna rezistenci (Capoluongo et al., 2006; Heald et al., 2006; Juul et al., 2002)

IGF-1 un endotēlija šūnas

Cilvēka mikrovaskulāro endotēlija šūnu (HMVEC) kultūrās parādīts, ka endotēlija šūnas ekspresē galvenokārt hibrīdos IR/IGF receptorus (nevis IR un IGF-R), kas ar augstu afinitāti saista IGF-1, bet ne insulīnu (Johansson et al., 2008; Nitert et al., 2005). Autori secina, ka endotēlija šūnas ir rezistentas pret insulīnu, un IGF-1 ir nozīmīgs signāls, kas aktivē to proliferāciju un dažādu gēnu, to vidū eNOS mRNS, ekspresiju un, ka diabēta un insulīna rezistences stāvokļos ir bojātas gan insulīna signalizācijas, gan IGF-1 signalizācijas sistēmas (Johansson et al., 2008). Li et al. (2009) *in vitro* pētījumā demonstrē, ka IGF-1 spēj kavēt paaugstināta glikozes līmeņa izraisīto endotēlija šūnu apoptozi. Lehtihet et al. (2009) pētījumā konstatēts, ka IGFBP-1 koncentrācija asinīs pozitīvi korelē gan ar endotēlija atkarīgo vazodilatāciju (acetilholīna inducētās vazodilatācijas tests), gan ar endotēlija neatkarīgo vazodilatāciju (nātrija nitroprusīda inducētās vazodilatācijas tests). Autori uzskata, ka paaugstināts IGFBP-1 līmenis liecina par zemāku brīvā IGF-1 pieejamību – līdz ar to, ka IGF-1 signalizācija kavē vazodilatāciju.

2.3. Endotēlija šūnu disfunkcija aterosklerozes attīstībā

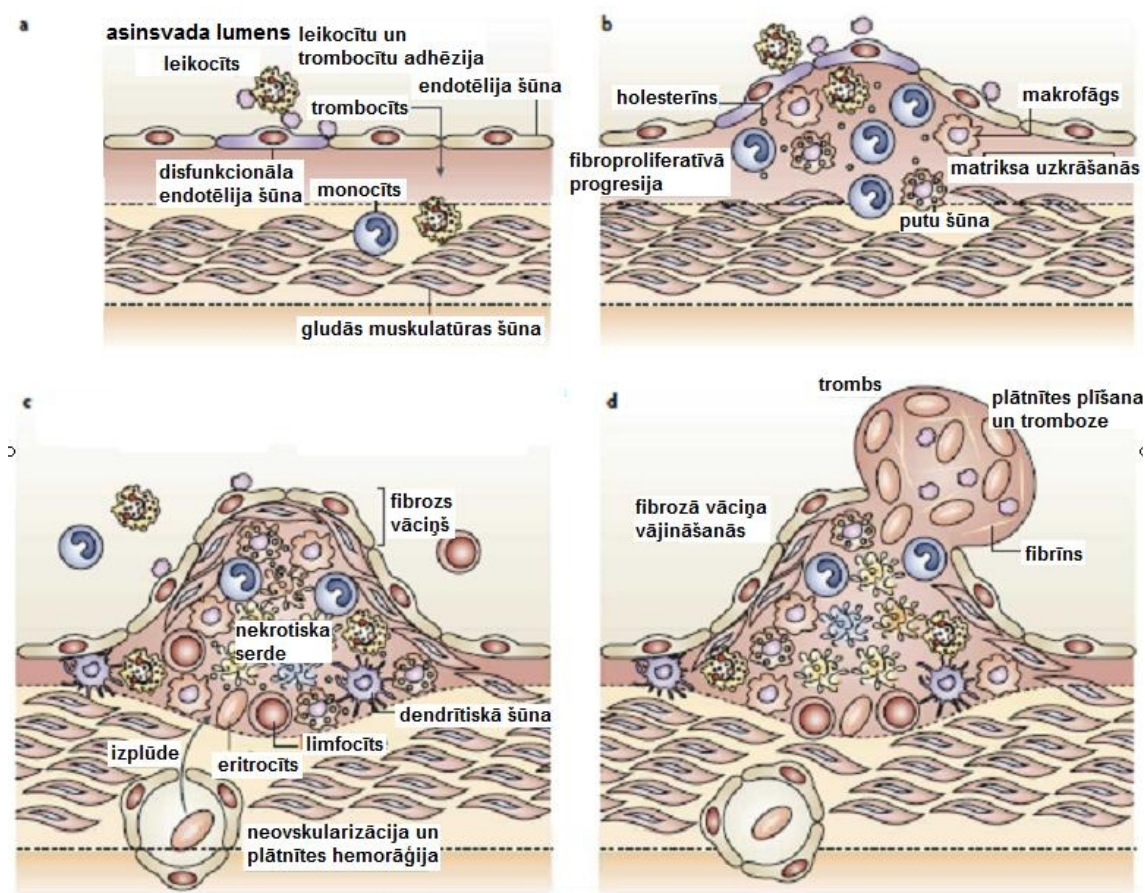
Aterosklerozes attīstības etapi

Aterosklerozes procesu iniciē asinsvadu endotēlija šūnu aktivācija. Lokāls endotēlija šūnu defekts un/vai aktivējošas ligandas endotēlija šūnās ierosina adhēzijas molekulu ekspresiju (galvenokārt – VCAM-1) un hemokīnu sintēzi un sekrēciju. MCP-1 ir nozīmīgākais monocītu rekrutēšanā, bet Th1 šūnu piesaistīšanā nozīmīgākie ir RANTES, IP-10 un I-TAC. Seko leukocītu un aktivētu trombocītu adhēzija pie bojātā endotēlija un leukocītu migrēšana intīmas slānī (slānī starp endotēlija šūnām un gludās muskulatūras šūnām), kā arī caurlaidības palielināšanās pret plazmā esošajiem lipīdu savienojumiem, piem., LDL (26.attēls, a).

Endotēlija šūnu un gludās muskulatūras šūnu producētā M-CSF ietekmē monocīti diferencējas par makrofāgiem. Šis ir izšķirošs ateroģenēzes solis, kuru pavada nespecifisko fagocitozes receptoru ekspresijas palielināšanās un iekaisuma procesu indukcija. Makrofāgi uzņem modificētos LDL un to citoplazmā uzkrājas holesterīns, pārveidojot tos par putu šūnām (26.attēls, b).

Plātnītēm nobriestot, tajās turpina akumulēties dažādu tipu iekaisuma šūnas kopā ar ekstracelulārajiem lipīdiem, veidojot morfoloģiski izšķiramu serdes daļu, ko pārklāj gludās muskulatūras šūnas kopā ar kolagēnu saturošu matricu (apvalks jeb vāciņš). Plātnītes palielinās, to šūnām sekretējot citokīnus un hemokīnus, kas sekmē papildu šūnu pievienošanu, un ražojot ekstracelulāro matricu. Asinsvada lumens sašaurinās (stenoze).

Nobriedušu plātnīšu serdes rajons var kļūt nekrotisks. Pēc putu šūnu nāves, to atliekas un holesterīns veido ekstracelulāru masu, kas netiek aizvākta. Neovaskularizācijas procesi var izraisīt asinsvada sieniņas pārrāvumu un hemorāģiju (26.attēls, c). Viens no iespējamajiem procesa tālākās attīstības ceļiem ir plātnītes fibrozā apvalka noārdīšanās matricu-degradējošo proteāžu ietekmē, kā rezultātā plātnītes iekšējais (pro-trombiskais, audu faktoru saturošais) saturs saskaras ar asinsreces faktoriem plazmā, ieslēdzas koagulācijas kaskāde un veidojas trombs (26.attēls, d). Asinsplūsmas spēku ietekmē trombs var atrauties no asinsvada sieniņas un, ar asins straumi nonākot šaurākā asinsvadu gultnē, to aizsprostot, bloķējot lejupešo audu asinsapgādi (Weber et al., 2008).



26.attēls. Aterosklerozes attīstības posmi (Weber et al., 2008)

Struktūru atpazīstošie receptori (PRRs)

Nespecifisko imūnšūnu ekspresētie plašā spektra PRRs ir iesaistīti vairākos aterosģenģzes etapos. PRRs atpazīst konservatģvus molekulu rajonus, kas atrodami gan patogģno komponentu sastģvģ, gan endogģnas izcelsmes produktos. Aterosklerotiskģ bojģjuma audi satur daģzģdu potenciģlo PRR ligandu maisģjumu, kas var aktivģt vairģkus signģlģeļus. Var izdalģt divas galvenģs PRRs klases: **endocģtģskie receptori**, kas mediģ galvenokģrt antigģnu uzņģmģšanu, un **signalģzģjoģie receptori**, kas aktivģ iekaisuma signģlģeļus.

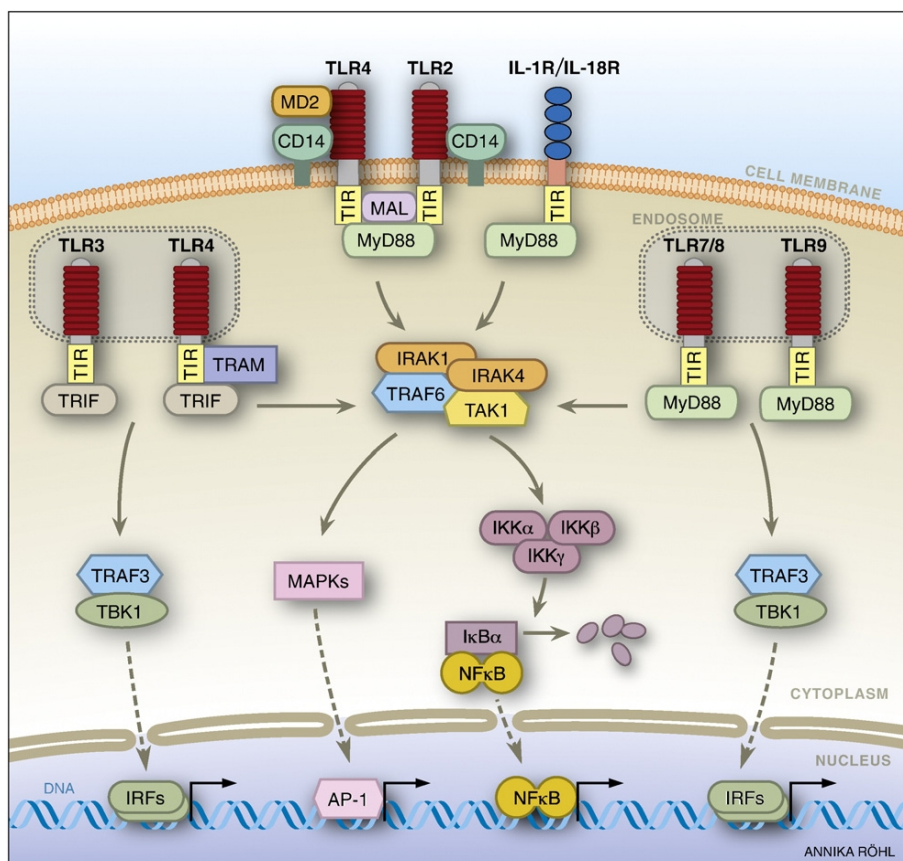
Endocģtģskie receptori mediģ lipoproteģnu un apoptģsko ņunu fragmentu aizvģkģšanu no asinģm, kģ arģ patogģnu eliminģcģju, antigģnu uzņģmģšanu un prezentģšanu. ņajģ grupģ ir **Scavenger receptori (SR)**, **C-tipa lektģni** un **opsonizģjoģie receptori**. Ligandas saistģģanģģ pie tiem vairumģ gadģjumu neierosina proinflammatoro citokģnu sintģzi. Aterosklerozģ galvenģ ņo receptoru noģģme ir oxLDL uzņģmģšana makrofģgos un *putu* ņunu veidoģanģģ. Par noģģmģģakģjiem ņajģ procesģ tiek uzskatģti SR-A un CD36. (Lundberg, Hansson, 2010)

Signalģzģjoģo PRRs grupa ir toll-like receptori (TLRs). Ligandas saistģģanģģ pie ņiem receptoriem palielina daudzu proinflammatoro gģnu ekspresģju.

TLRs aktivģ konservatģvus intracellulģros signģlģeļus, kas ietver MAPKs un citas fosforilģcijas kaskģdes, kas noslģdzas ar NFkB, AP-1 un IRF transkripcģjas faktoru aktivģcģju (27.attģls). ņie faktori ieslģdz proinflammatoro gģnu transkripcģju, un iniciģ arģ tģdu produktu sintģzi, kas aktivģ adaptģvo imģnsistģmu (Lundberg, Hansson, 2010).

TLRs ir ekspresģti visģ organismģ, galvenokģrt – uz profesionģlajģm nespecifģskģ imģnsistģmas ņunģm (makrofģgiem, dendrģtģskajģm ņunģm, tuklajģm ņunģm), bet arģ uz neprofesionģlajģm atseviģķas imģnfunkcģjas veicoģajģm ņunģm (t.sk. endotģlija ņunģm un gludģs muskulģtģras ņunģm). Visas nosauktģģ ņunas ir sastopamas aterosklerotģsko bojģjumu vietģģ un piedalģģ imģnatbildģ.

Atseviģķu TLRs ekspresģja aterosklerotģsko bojģjumu vietģģ uz makrofģgiem, endotģlija ņunģm un gludģs muskulģtģras ņunģm ir paaugģstinģta. TLR2 un TLR4 ir visvairģk ekspresģtie gan normģlos apstģkļos, gan aterosklerozes apstģkļos, un tiek uzskatģts, ka tieģģ ņie TLRs kontrolģ asinsvadu iekaisumu (Lundberg, Hansson, 2010).



27.attēls. TLR / IL-1 R intracelulārie signālcēļi
(Lundberg, Hansson, 2010)

TLRs endogēnās ligandas

TLRs endogēnās ligandas galvenokārt ir audu bojājuma un iekaisuma vietās sastopami produkti, kas veidojušies nekrotiskas šūnu nāves un ekstracelulārā matricas degradācijas rezultātā (1.tabula). Šīs ligandas apzīmē ar terminu “ar bojājumiem saistītās molekulārās struktūras” (*damage-associated molecular patterns, DAMPs*). Aterosklerotisko plātnītes nekrotiskā serde satur holesterīnu un mirušu šūnu atkritumus, kā arī ekstracelulārā matricas šķelšanas produktus – tātad šeit ir pārstāvēta liela daļa no iespējamajām TLRs ligandām.

Karstuma šoka proteīni (Hsps, *heat shock proteins*) ārpusšūnu telpā visbiežāk nonāk, atbrīvojoties no nekrotiskām šūnām. Aktivējot TLR-2 un TLR-4 signālcēļus, tie ierosina iekaisuma citokīnu sintēzi. Šūnā Hsps normālos apstākļos tiek ekspresēti nelielā daudzumā, bet to ekspresija stipri pieaug dažādu stresa stimulu ietekmē, un to atbrīvošana ekstracelulārajā vidē ir šūnu nāves indikators. Hsp60 tiek ekspresēts uz endotēlija šūnu virsmas asinsvadu rajonos ar noslieci uz aterosklerozi, kas, visticamāk, saistīts ar izmainītu asinsplūsmas cērpes spēku ietekmi.

HMGB1 (augstas mobilitātes grupas *box 1* proteīns, *high mobility group box 1 protein*) ir DNS saistošs proteīns, kas darbojas arī kā proinflammatorais citokīns (stimulē imūnreakcijas). To

aktīvi sintezē un sekretē makrofāgi, bet pasīvas difūzijas ceļā tas atbrīvojas arī no nekrotiskām šūnām. Paaugstināts ekstracelulārā HMGB1 līmenis raksturīgs aterosklerotisko bojājumu rajoniem, kur tā avoti ir endotēlija šūnas, *putu* šūnas un gludās muskulatūras šūnas.

Ekstracelulārā matricas makromolekulu degradācijas produkti raksturīgi audu bojājumam un audu remodelācijai, un darbojas kā TLR ligandas:

- 1) fibronektīns – tā veidošanās ietver alternatīvo splaisingu, un viens no eksoniem – ekstradomēns A (EDA) ierosina signālceļus caur TLR4;
- 2) hialuronāns – lineārs polisaharīds, viens no galvenajiem ekstracelulārā matricas glikozaminoglikāniem, kas iekaisuma vietās tiek strauji degradēts un akumulējas aterosklerotisko bojājumu vietās; hialuronāna degradācijas produkti, signalizējot caur TLR4, aktivē dendrītiskās šūnas un inducē hemokīnu sintēzi endotēlija šūnās;
- 3) heparāna sulfāts ir polisaharīds, kas sastopams uz visu šūnu virsmas un ECM. Audu bojājuma vai infekcijas ierosināta iekaisuma apstākļos heparāna sulfāts tiek atšķelts, un tā degradācijas produkti, saistoties pie TLR4, aktivē dendrītiskās šūnas.

Ekstravaskulārais fibrinogēns (izplūst no vaskulārajiem audiem iekaisuma vietās) un **antimikrobiālais peptīds β -defensīns-2** arī abi ir endogēnās TLR4 ligandas un indicē proinflammatoro citokīnu ekspresiju.

Minimāli modificētais LDL (mmLDL) ir oxLDL sākotnējā forma, kas veidojas viegli (ne spēcīgi) oksidējošos apstākļos. mmLDL ir kompleksa struktūra, kas satur dažādu iespējamo ligandu maisījumu: apolipoproteīnus, holesterīnus un fosfolipīdus (receptoru saistošā liganda nav vēl konkretizēta). mmLDL izraisa vairākus proaterogēnus procesus endotēlija šūnās, gludās muskulatūras šūnās un makrofāgos (makrofāgos inducē ROS veidošanos, kam seko proinflammatoro mediatoru IL-1 β , IL-6, RANTES ekspresija)

Oksidēto fosfolipīdu savienojumi (oxPLs) veidojas LDL oksidatīvās modifikācijas procesā, kā arī apoptisku un nekrotisku šūnu membrānās. Tie uzkrājas iekaisuma vietās (arī aterosklerotiskajās plātnītēs) un ierosina vairākus proaterogēnus procesus, piem., adhēzijas molekulu un hemokīnu ekspresiju, kas sekmē iekaisuma šūnu rekrutāciju asinsvada sienīnā. (Lundberg, Hansson, 2010). Oksidēto LDL izraisīto endotēlija šūnu aktivāciju mediē uz to virsmas esošais lektīnam līdzīgais oxLDL receptors (LOX-1, *lectin-like oxidized LDL receptor*) (Lekakis et al., 2011).

ApoCIII ir ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (VLDL) komponents. ApoCIII atpazīst TLR2 un monocītos tas inducē proinflammatoros signālus. Endotēlija šūnās ApoCIII-bagāti VLDL (bet ne VLDL bez ApoCIII) inducē VCAM-1 ekspresiju (Lundberg, Hansson, 2010).

6.tabula. **Endogēnās TLRs ligandas**
(Lundberg, Hansson, 2010)

Liganda	Funkcija	TLR
Hsp60	Stresa inducējams citosola Hsp	TLR2/TLR4
Hsp70	Stresa inducējams citosola Hsp	TLR2/TLR4
Gp96	Stresa inducējams ER Hsp	TLR2/TLR4
HMGB1	Hromosomu saistošais proteīns	TLR2/TLR4
ApoCIII	Aoplipoproteīns VLDL sastāvā	TLR2
mRNS	Intracelulāra nukleīnskābe	TLR3
Fibrinogēns	Akūtās fāzes proteīns	TLR4
Fibronektīns EDA	ECM komponents	TLR4
Heparāna sulfāts	ECM komponents	TLR4
Hialuronāna fragmenti	ECM komponents	TLR4
β-defensīns 2	Katjonisks antimikrobiālais peptīds	TLR4
Oksidēti fosfolipīdi	oxLDL komponents	TLR4
mmLDL	vieglā oksidācijā modificēts lipoproteīns	TLR4
Nukleīnskābes	RNS/DNS saturošs imūnkomplekss	TLR7/TLR9

Saīsinājumi: ECM – ekstracelulārais matriks; EDA – ekstra domēns A; ER – endoplazmatiskais tīkls; HMGB1 – augstas mobilitātes grupas box 1 proteīns (high mobility group box 1 protein); mmLDL – minimāli modificēts zema blīvuma lipoproteīns.

TLR mediētā endotēlija aktivācija

Hemokīni un adhēzijas molekulas, ko ekspresē aktivēts endotēlijs, ir nepieciešami makrofāgu un Th1 šūnu rekrutācijai bojājuma vietā. Šo endotēlija aktivāciju var inducēt tiešas stimulācijas ceļā, ligandām saistoties pie endotēlija šūnu virsmas TLRs, vai arī netiešajā stimulācijā, ko mediē citokīni, kas producēti par atbildi uz iepriekšēju ligandas saistīšanos pie TLRs (28.attēls). Visu TLRs stimulācijas rezultātā tiek uzsākta proinflammatoro citokīnu sintēze:

- 1) TNF, IL-12 un IL-6 sintēze sākas, aktivējoties MyD88-atkarīgajam NF-kB TLR ceļam;
- 2) RANTES (*regulated upon activation normal T cell expressed and secreted*) un IP-10 (*interferon-inducible protein*) – aktivējoties TRIF-atkarīgajam TLR ceļam.

RANTES kontrolē leukocītu rekrutāciju un transendoteliālo migrāciju iekaisuma vietās; IP-10 ir iesaistīts Th1 šūnu rekrutācijā.

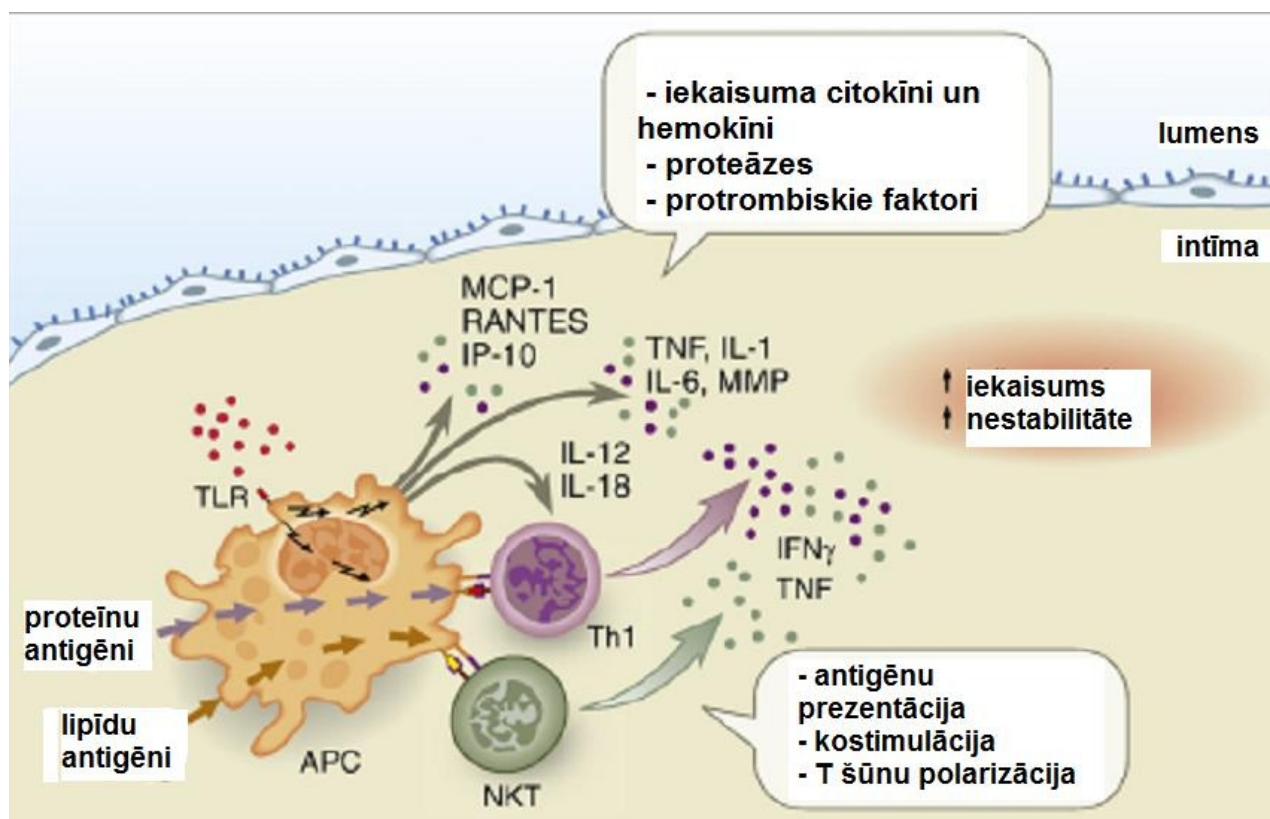
Nonākuši cirkulācijā, TLR stimulācijas rezultātā producētie mediatori var aktivēt akūtās fāzes proteīnu ekspresiju aknās. Piem., IL-6 inducē C-reaktīvā proteīna (CRP) un seruma amiloīda A (SAA) sintēzi. TLRs ir iesaistīti makrofāgu matricas metaloproteināžu (MMPs) inducēšanā. MMPs ir matricu degradējoši enzīmi, kuriem aterosklerozē ir būtiska loma fibrozā plātnītes vāciņa (*cap*) vājināšanā un plātnītes nestabilitātes palielināšanā. Piemēram, TLR4 stimulācija makrofāgos mediē kolagēnu degradējošās MMP-9 ekspresiju. TLRs MMP ekspresiju var ierosināt arī netieši, vispirms inducējot citokīnu ekspresiju. Piemēram, TLR9 inducētais TNF aktivē MMP-9 ekspresiju. Arī aktivēti trombocīti, atbrīvojot pro-trombiskus un pro-inflamatoros mediatorus, piedalās nespecifiskajās ar aterosklerozi saistītajās imūnatbildēs. Trombocītu adhēzija pie atsegta matricas ir pirmais tromba veidošanās solis asinsvadu bojājumu vietās. Trombocīti ekspresē lielāko daļu TLRs; TLR2 un TLR4 tieši aktivē to protrombiskās un iekaisuma atbildes. (Lundberg, Hansson, 2010)

T šūnu atbildes aktivācija

Saistīšanās pie TLRs aktivē arī specifisko antigēnu-atkarīgo imūnatbildi (28.attēls). To mediē pastiprināta antigēnu prezentācija un T limfocītu funkcijas regulējošo citokīnu sintēze un atbrīvošana.

1)TLR-mediēta stimulācija ir nepieciešama, lai ierosinātu pilnvērtīgu dendrītisko šūnu nobriešanu, ko pavadā MHC-II un kostimulatoro molekulu ekspresijas palielināšanās, kā arī Th1 polarizējošo citokīnu (IL-12 un IL-18) sekrēcija. CD4+ Th1 šūnām ir pro-aterogēna aktivitāte. Tās tiek rekrutētas aterosklerotiskajos bojājumos antigēnu-neatkarīgā veidā, bet šeit tās aktivē vietējās APCs antigēna-specifiskā ceļā. Dendrītiskās šūnas prezentē antigēnus naivajām T šūnām un iniciē primāro imūnatbildi. Aterosklerotiskajās plātnītēs ir konstatētas T šūnas, kas ir specifiskas pret oxLDL un hsp60.

2)TLR stimulācija dendrītiskajās šūnās arī pastiprina lipīdu antigēnu prezentāciju un tai sekojošo dabīgo T galētājšūnu (NKT šūnu, *natural killer T cells*) aktivāciju. NKT šūnas ir T šūnu subklase, kas atpazīst endogēnus un eksogēnus glikolipīdus, kurus prezentē CD1d molekulas (MHC līdzīgas molekulas) (Lundberg, Hansson, 2010).



28.attēls. TLR-mediētā imūnšūnu aktivācija aterosklerotiskajā plātnītē
(Lundberg, Hansson, 2010)

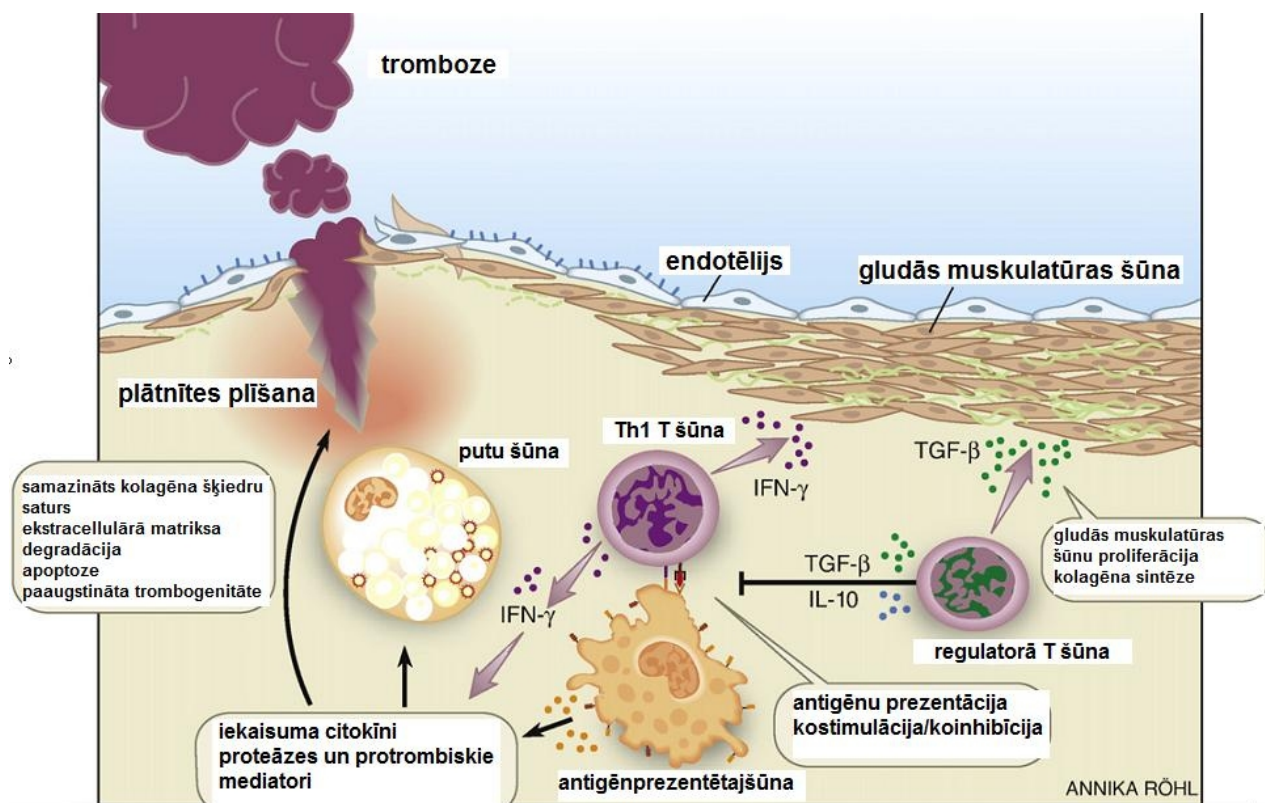
Makrofāgi pēc to TLR stimulācijas atbrīvo iekaisuma citokīnus (TNF, IL-1, IL-6), kam ir gan lokāli, gan sistēmiski efekti. TLR stimulācija inducē arī MMPs ekspresiju, kam ir nozīme aterosklerotiskās plātnītes fibrozā vāciņa stabilitātes samazināšanā. Par atbildi uz TLR stimulāciju tiek ekspresēti vairāki hemokīni: monocītu hemoatraktants MCP-1, kā arī T šūnuas rekrutējošie RANTES un IP-10. Rekrutētās imūnšūnas pastiprina lokālo iekaisumu un aterosklerotiskā bojājuma attīstīšanos. TLR stimulācija sekmē antigēnu prezentāciju, antigēnprezentējošajās šūnās inducējot kostimulējošo molekulu un polarizējošo citokīnu (piem., IL-12 un IL-18) ekspresiju. Lokālie peptīdu antigēni (piem., oxLDL un Hsps) kompleksos ar MHCII tiek prezentēti Th1 šūnām. Lipīdu antigēni tiek prezentēti kompleksos ar CDI molekulām NKT šūnām. Aktivētās Th1 un NKT šūnas producē mediatorus (piem., TNF un IFN γ), kas turpina stimulēt aterosklerotiskā bojājuma vietā esošos makrofāgus, endotēlija šūnas un gludās muskulatūras šūnas, amplificējot iekaisuma reakcijas.

Adaptīvās imūnsistēmas loma ateroģenēzē

Aterosklerotiskās plātnītes attīstības virziens ir atkarīgs no pro- un anti- inflammatore mediatoru attiecības (29.attēls), kas regulē aterosklerotiskā bojājuma vietās norītošo iekaisuma procesu apjomu, kā arī plātnītes stabilitāti un tromba veidošanās iespēju, modulējot apoptozi, kolagēna veidošanos un gludās muskulatūras šūnu daudzumu.

T šūnas ir svarīgs komponents, kas sekmē ateroģenēzi un imūnatbildi padara hronisku, tomēr ir arī T šūnu subklases, kas var ierobežot iekaisumu un kavēt patoloģijas komplikāciju attīstību.

Antigēnus prezentējošās šūnas aterosklerotiskajā plātnītē ierosina galvenokārt Th1 šūnu atbildi, ko raksturo IFN γ sekrēcija un tālāka makrofāgu aktivācija. T šūnu un makrofāgu atbrīvotie mediatori sekmē matricu degradējošo proteāžu atbrīvošanu, kas samazina plātnītes stabilitāti. Šīs šūnas var producēt arī protrombiskus un prokoagulantus faktorus, kas aizsāk tromba veidošanās kaskādi plātnītes pārrāvuma vietās (Andersson et al., 2010).



29.attēls. T šūnu nozīme aterosklerotiskās plātnītes iekaisuma apjoma regulācijā, iespējamajā sabrukšanā un trombozē (Andersson et al., 2010).

Regulatorās T šūnas modulē aterogēno procesu, sekretējot iekaisuma reakcijas kavējošus citokīnus.

Transformējošais augšanas faktors β (TGF β) ir daudzfunkcionāls citokīns, kas kontrolē lielākās daļas šūnu tipu proliferāciju, diferenciaciju un citas funkcijas. TGF β sintezē daudzas šūnas un lielākajai daļai šūnu ir šī citokīna receptori. TGF β tiek sintezēts neaktīvā formā un tā aktivācija tiek stingri kontrolēta. TGF β var ierobežot leukocītu rekrutāciju aterosklerotiskajā plātnītē, *putu* šūnu veidošanos un limfocītu aktivāciju, kā arī palielināt plātnītes stabilitāti, inducējot kolagēna sintēzi, gludās muskulatūras šūnu proliferāciju un MMPs inhibitoru sintēzi.

Interleikīnu 10 (IL-10) sintezē galvenokārt makrofāgi, dendrītiskās šūnas un T šūnas. Tas ir imūnsupresīvs citokīns, kas kavē T šūnu atbildi, galvenokārt iedarbojoties uz antigēnprezentējošajām šūnām. IL-10 samazina proinflammatoro citokīnu ražošanu; aterosklerozes gadījumā galvenā nozīme ir IFN γ ekspresijas inhibēšanai. Citi IL-10 ateroprotektīvās darbības mehānismi ir saistīti ar plātnītes stabilizāciju: ekstracellulāro matricu degradējošo enzīmu ekspresijas samazināšana un apoptozes kavēšana (Andersson et al., 2010).

3. Asinsvadu endotēlija šūnu funkciju novērtēšanas iespējas

Tā kā endoteliālā disfunkcija tiek uzskatīta par pirmo ateroģenēzes stadiju, kā arī par būtisku faktoru cukura diabēta mikrovaskulāro komplikāciju attīstībā, iespēja to konstatēt būtu vērtīgs ieguvums šo patoloģiju agrīnā diagnostikā un novēršanā.

Kaut arī pastāv vienprātīgs priekšstats, ka endotēlija disfunkcijas centrālā iezīme ir būtiski samazināta NO bioaktivitāte, pārmaiņas endotēlija šūnu funkcijās sastāv no daudziem atšķirīgiem komponentiem, kas parādās atšķirīgos disfunkcijas attīstības etapos un nav izmērāmas kā viens noteikts parametrs. Turklāt jāņem vērā, ka endotēlija šūnām dažādu tipu asinsvadu gultnēs ir atšķirīgas funkcijas.

Šobrīd endotēlija funkciju (disfunkcijas) novērtēšanai tiek izmantotas vairākas metodes, no kurām pagaidām vēl neviena nav atzīta kā izteikti labāka par citām. Atkarībā no pieejas, vadošās metodes var iedalīt divās grupās:

1) metodes, kurās tiek mērīta endotēlija šūnu funkcionālā aktivitāte kā fizikāls parametrs (asins plūsma vai asinsvada sienas stingums);

2) metodes, kurās tiek mērīta endotēlija šūnu funkcijas raksturojošo asinsritē cirkulējošo faktoru (endotēlija šūnu un progenitoršūnu, signālmolekulu un to fragmentu) koncentrācijas. (Brevetti et al., 2008; Caballero, 2003; Calles-Escandon & Cipolla, 2001; Lekakis et al., 2011).

Eiropas Kardioloģijas Apvienības 2011.gadā izdotajā pārskatā (Lekakis et al., 2011) iekļautas sekojošas endoteliālās funkcijas novērtēšanas metožu grupas:

- 1) Koronārā endotēlija funkciju novērtēšanas metodes;
- 2) Venozās oklūzijas pletizmogrāfija;
- 3) Plūsmas mediētā dilatācija;
- 4) Pulsa viļņa analīze;
- 5) Perifēro artēriju tonometrija;
- 6) Lāzera Doplera plūsmometrija;
- 7) Bioķīmiskie marķieri;
- 8) Endotēlija mikrodaļiņas;
- 9) Endotēlija progenitoršūnas;
- 10) Endotēlija glikokalikss.

3.1. Endotēlija šūnu funkcionālās aktivitātes fizikālo parametru mērījumi

Koronārā endotēlija funkcija

Neskatoties uz to, ka šī metode ir invazīva, **angiogrāfija** tiek plaši izmantota, lai noteiktu endotēlija funkcionalitāti epikardiālajās koronārajās artērijās. Vazodilatācijas ierosināšanai izmantotie farmakoloģiskie stimuli ir acetilholīns, metaholīns, papaverīns, bradikinīns, substance P, kas tiek ievadīti intrakoronāras infūzijas ceļā; metabolie stimuli – fiziska slodze vai sirds ritma devēja (*pacemaker*) stimulācija.

Acetilholīns tiek plaši izmantots tā īsā darbības laika dēļ, kā arī lietošanas drošības dēļ. *In vitro* artērijās, kuras neizklāj endotēlija slāni, acetilholīns izraisa paradoksālo vazokonstrikciju, pretēji dilatācijai, ko tas izraisa ar veselu endotēlija slāni izklātās artērijās. Vazokonstrikcijas atbilde raksturīga arī aterosklerotiskās koronārajās artērijās *in vivo*, daļēji traucētas muskarīnerģisko holinoreceptoru mediētās vazodilatācijas dēļ.

Adenozīns ir endotēlija-neatkarīgs vazodilatators, kam galvenā nozīme ir mikrocirkulācijā. Tas izraisa asins plūsmas palielināšanos un tiek izmantots, lai novērtētu plūsmas mediēto vazodilatāciju.

Nitroglicerīns iedarbojas tieši uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām, izraisot to relaksāciju, un tiek izmantots, lai mērītu endotēlija-neatkarīgo vazodilatāciju.

Kvantitatīvajā koronārajā angiogrāfijā (QCA) tiek mērītas epikardiālo koronāro asinsvadu diametru pārmaiņas, kas tiek salīdzinātas ar bazālajiem apstākļiem, kā arī ar vazodilatāciju, kas inducēta, izmantojot endotēlija-neatkarīgas darbības vielas. Izmantojot datortomogrāfijas vai magnētiskās rezonanses attēlveidošanas metodes (MRI), QCA iespējams veikt arī mazinvazīvi.

Sirds mikrovaskulātūrā asins plūsma tiek noteikta, mērot asinsvadu diametrus un plūsmas ātrumus. Arī sirds mikrocirkulācijas novērtēšanai tiek turpināta neinvazīvo metožu izstrāde (MRI un pozitronu emisijas tomogrāfija, PET), kas tiek kombinētas ar farmakoloģiskiem vai fizioloģiskiem endotēlija-atkarīgiem stimuliem. (Lekakis et al., 2011)

Venozās oklūzijas pletizmogrāfija

Venozās oklūzijas pletizmogrāfija (VOP) ir visnenākā no joprojām izmantotajām metodēm asinsplūsmas novērtēšanai (tiek izmantota jau vairāk kā 100 gadu). VOP princips balstās uz audu

(parasti muskuļu) asinsplūsmas novērtējumu, mērot audu tilpuma pārmaiņas, ko inducē, ar virs pētāmajiem audiem novietotu piepūšamu manšeti aizspiežot venozo atceci, bet neaizspiežot arteriālo asins pielūdi. Audu tilpuma pārmaiņas ir proporcionālas arteriālajai pieplūdei.

Visizplatītākajā metodes variantā, rokas apakšdelmā, tiek izmantotas divas manšetes: viena uz apakšdelma augšējās daļas (aptuveni 40mmHg; aizspiež tikai venozo atceci), otra – uz plaukostas locītavas (aptuveni 200mmHg; pilnībā noslēdz cirkulāciju plaukstā; nepieciešams tādēļ, ka plaukostas asinsvadu tīkls satur daudz arterio-venozos šuntus un plaukostas asinsrite ir stipri jūtīga pret temperatūras izmaiņām). Apakšdelma tilpuma pārmaiņas mēra, izmantojot automātiski kalibrētas īpašas elastīgu saišu principa mērierīces.

Modificēta, minimāli invazīva VOP versija *in vivo* endotēlija funkcijas noteikšanai apakšdelma mikrocirkulācijā, ietver intraarteriālu endotēlija agonistu (acetilholīna, metaholīna, bradikinīna u.c. - vielu, kas ierosina endotēlija šūnās NO sintēzi) ievadīšanu; devas tiek noteiktas pietiekami zemas, lai izraisītu vienīgi lokālu vazodilatāciju, bez sistēmiskiem hemodinamiskiem efektiem. Endotēlija funkcija tiek novērtēta kā devas-atkarīga asinsplūsmas palielināšanās apakšdelmā (ml/min/100ml audu), kas raksturo endotēlija-atkarīgo vazodilatāciju. Seko intraarteriāla gludās muskulatūras šūnu rekalsējošo vielu (piem., nitrātu) ievadīšana, lai izmērītu endotēlija-neatkarīgās vazodilatācijas izraisītās asinsplūsmas pārmaiņas. Lai kontrolētu ieapējamās pārmaiņas sistēmiskajā hemodinamikā, vienlaicīgi pieraksta asinsplūsmas intensitāti pretējās puses rokā.

Ievērojamā skaitā pētījumu demonstrēts, ka pazemināta endotēlija-atkarīgā vazodilatācija (acetilholīna inducēta vazodilatācija apakšdelmā mikrocirkulācijā) raksturīga pacientiem ar kardiovaskulārajiem riska faktoriem, un ar šo metodi noteiktā endoteliālā disfunkcija ir neatkarīgs akūtu kardiovaskulāro traucējumu prognostisks rādītājs. (Lekakis et al., 2011; Avogaro et al., 2008)

Plūsmas mediētā dilatācija

Pretestības asinsvadu atbilde uz asinsplūsmas intensitātes palielināšanos ir diametra palielināšana, izmantojot endotēlija-atkarīgu mehānismu: diametra pārmaiņas atspoguļo lokālo endotēlija izcelsmes NO bioaktivitāti. Artēriju diametru pārmaiņas tiek mērītas ar augstas izšķirtspējas ultraskaņu. (Lekakis et al., 2011; Avogaro et al., 2008)

Mērījumiem tiek izmantotas artērijas ar diametru 2,5-5mm; visbiežāk – rokas artērija, un asinsvada diametra mērījumus veic elkoņa locītavas iekšpusēs. Virs vai zem elkoņa tiek uzlikta manšete. Pēc bazālā diametra nomērīšanas manšete tiek piepumpēta virs arteriālā spiediena, (5

minūtes) noslēdzot asinsriti. Atlaižot manšeti, tiek novērota reaktīvā hiperēmija – asinsplūsmas cērpjošā spēku uztver endotēlija šūnas un atbrīvo vazodilatējošas vielas (endotēlija-atkarīgā vazodilatācija).

Testa rezultāts tiek izteikts procentuāli kā asinsvada diametra maksimālais palielinājums pret bazālo diametru. Pēc pilnīgas artērijas diametra atgriešanās bazālajā līmenī izmeklējamajai personai sublinguāli tiek iedots gliceril-trinitrāts; maksimālais asinsvada diametrs atspoguļo gludās muskulatūras darbību (integritāti) – endotēlija-neatkarīgo vazodilatāciju. (Lekakis et al., 2011; Avogaro et al., 2008)

Plūsmas mediētā dilatācija ir vienīgā metode, kurai izstrādātas vienotas vadlīnijas un kuras endotēlija mediētās vazoreaktivitātes testi ir standartizēti. Šai metodei ir atzīta augsta precitāte un atkārtojamība, tomēr būtisks priekšnosacījums ir testa veicēja kvalifikācija un pieredze, kā arī specializēts un dārgs aprīkojums (Brevetti et al., 2008).

Pulsa viļņa analīze

Pulsa viļņa analīze balstās uz pieņēmumu, ka arteriālo asinsvadu sienīņu stingums (pulsa svārstību vadīšanas ātrums un pulsa forma) ir daļēji atkarīgs no asinsvada tonusa, kas, savukārt, ir atkarīgs no endotēlija. Testa rezultātā tiek iegūts *pieauguma indekss* – funkcija, kas atspoguļo saistību starp sākotnējo svārstību vilni aortā un pārvadīto svārstību vilni tālākā artērijā. Ar šo metodi tiek noteikts sistēmiskais arteriālais stingums – līdz ar to, var spriest par endotēlija funkcionalitāti sistēmiskā līmenī. Pulsa viļņa pārmaiņu saistība ar NO un endotēlija aktivitāti parādīta vairākos pētījumos (Lekakis et al., 2011; Avogaro et al., 2008; Brevetti et al., 2008).

Perifēro artēriju tonometrija

Perifēro artēriju tonometrijā (PAT) tiek mērītas vazodilatējošu stimulu izraisītas pulsa amplitūdas pārmaiņas, izmantojot zondi pirksta galā. Kaut arī PAT signālu ietekmē dažādi lokāli, sistēmiski un vides faktori, šis parametrs ir atkarīgs arī no NO biopieejamības un endotēlija funkcijas. Hiperēmisku stimulu ietekmē pulsa amplitūda palielinās (Lekakis et al., 2011).

Lāzera Doplera plūsmmetrija

Izmantojot LDF, iespējams monitorēt ādas mikrovaskulāro asinsplūsmu. Tiek uzskatīts, ka ādas mikrocirkulācijā veiktie mērījumi ļauj spriest par stāvokli arī citās organisma asinsvadu gultnēs, piemēram, ir parādīts, ka diabētiskā nefropātija ir saistīta ar ādas mikroangiopātiju (Houben et al., 1992; Rendell, Bamisedum, 1992; Lekakis et al., 2011).

Metodes princips. Lāzera gaisma ar viļņa garumu robežās no 630 līdz 780 nm ar optiskās zondes palīdzību tiek pievadīta audiem, kur tā difūzi izkliedējas. Daļu gaismas audi absorbē, bet daļu atstaro. Gaismas daļiņām saduroties ar kustībā esošām asins šūnām novēro izmaiņas gaismas viļņa garumā jeb Doplera efektu, savukārt, ja notiek sadursme starp gaismas daļiņām un statiskiem objektiem, šādas pārmaiņas nenotiek. Šo pārmaiņu intensitāte un biežums ir tieši atkarīgi no kustībā esošo asins šūnu skaita un to kustības ātruma, bet nav atkarīgi no to kustības virziena. No audiem atstarotā gaisma tiek uztverta, pārvērsta elektriskajos signālos un apstrādāta. Mērījumu rezultāti tiek izteikti nosacītās perfūzijas vienībās (PU) kā kustībā esošo asins šūnu ātruma un koncentrācijas reizinājums.

Viena punkta lāzerdoplerogrāfijas (*Laser Doppler Flowmetry, LDF*) mērījumiem tiek izmantotas optiskās zondes ar dažādiem viļņu garumiem, kas tiek piestiprinātas tieši uz ādas.

Jaunākas lāzerdoplerogrāfijas tehnoloģijas izmanto zemas intensitātes lāzera staru, kas, secīgi pa solim pārvietojoties pār izmeklējamo rajonu, veic perfūzijas mērījumus ļauj iegūt audu perfūzijas telpiskā sadalījuma attēlu krāsu koda kartes veidā (*Laser Doppler Imaging, LDI*). Šo metožu papildus priekšrocība ir iespēja veikt izmeklējumus bez tiešas saskares ar audiem; attālums starp skeneri un izmeklējamo ādas rajonu var būt līdz 1 metram. Tas ir ļoti nozīmīgi audu reģenerācijas novērtēšanā virsējo audu bojājumu, piem., apdegumu gadījumos. (Eichorn et al., 1994; Jeng et al., 2003)

Datorprogramma, kas paredzēta atkārtotu skanējumu veikšanai, ļauj pētīt mikrovaskulārās atbildes reakcijas dinamiku. Izvēloties attēlā konkrētu rajonu, ir iespējams iegūt vidējos asins plūsmas rādītājus gan grafiskā, gan arī tabulas veidā (30.attēls)

Vazodilatācijas novērtēšanai Lāzera Doplera plūsmmetrija tiek kombinēta ar dažādiem stimuliem, piemēram:

- postokluzīvo cērpjošo asinsplūsmu – vazodilatāciju mediē metabolie faktori, endotēlija atkarīgi faktori, sensorie nervgaļi;
- lokālu audu sildīšanu – vazodilatāciju mediē aksonreflekss, endotēlija NO,
- jontoforētiski ievadītu acetilholīnu, insulīnu (endotēlija atkarīga dilatācija), nātrija nitroprusiātu (endotēlija neatkarīga dilatācija).

Šīs pētījumu metodes ļauj analizēt dažādus vaskulārās reaktivitātes signāļceļus, ir salīdzinoši viegli izpildāmas un izmaksu efektīvas, tomēr būtisks to mīnuss ir protokolu standartizācijas trūkums. (Lekakis et al., 2011)

Siltuma inducētā hiperēmija

Lokāla matainās ādas sildīšana (piem., plaukstu virspusē) izraisa ādas asins plūsmas palielināšanos, kas notiek divās fāzēs, kuru pamatā ir atšķirīgi regulācijas mehānismi. LD pierakstā šīs fāzes atspoguļo divi atšķirīgi siltuma hiperēmijas pīķi (maksimumi).

Pirmais hiperēmijas pīķis parādās apmēram 5-10 minūšu laikā pēc sildīšanas uzsākšanas. Šajā fāzē dominējošā loma ir asinsvadu gludās muskulatūras neirālajai regulācijai. Temperatūras paaugstināšanos uztver aferento nervu šķiedru brīvo nervgaļi. Sākumā dilatāciju veicina simpātiskā tonusa samazināšanās, kam seko neuropeptīdu (substance P, vazoaktīvais intestinālais peptīds (VIP), kalcitonīna gēna saistītais peptīds (CGRP)) sintēze un atbrīvošana no jušanas nervgaļiem.

Otrais hiperēmijas pīķis parādās apmēram pēc 20-30 minūtēm. Šajā fāzē dominējošā loma ir endotēlija izdalītajiem vazorelaksējošajiem mediatoriem (Elam et al., 1999; Franzeck et al., 1990; Kellogg et al., 1999; Klede et al., 2003; Minson et al., 2001; Stephens et al., 2001).

Jontoforēze

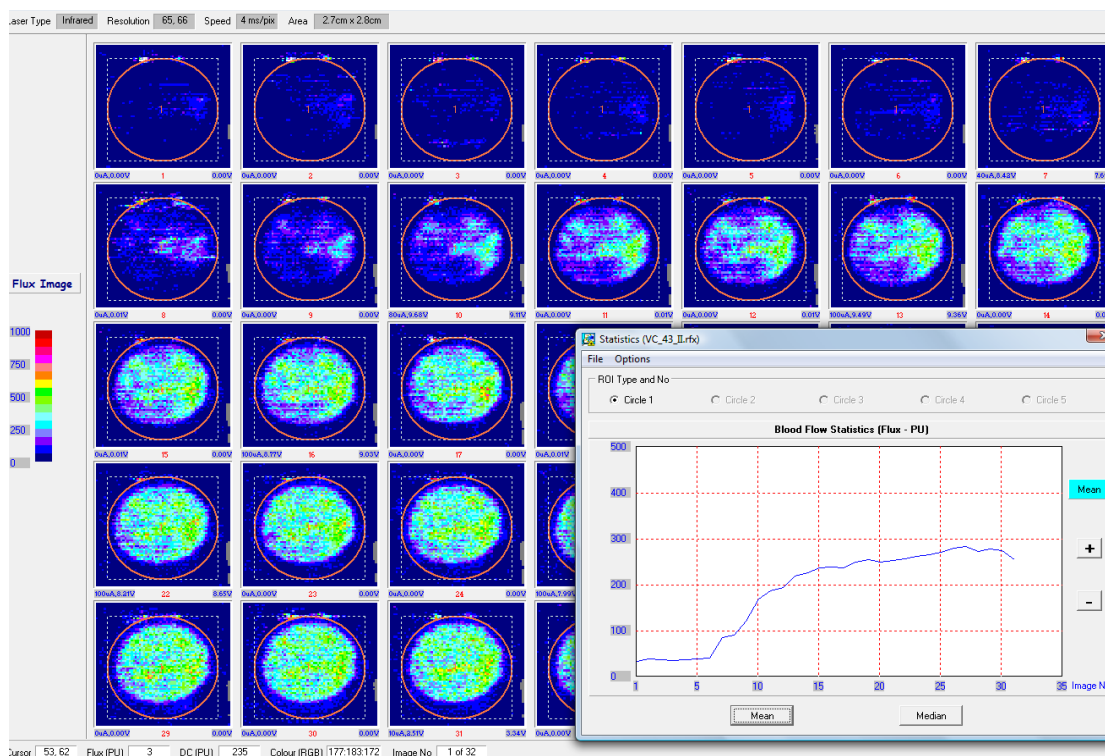
Jontoforēze ir transdermāla vielu ievadīšanas metode, kuras pamatā ir jonu (elektriski lādētu molekulu) pārvietošanās monopolāras elektriskās strāvas ietekmē. Apvienojumā ar lāzerdoplerogrāfijas metodēm, acetilholīna jontoforēzi izmanto endotēlija atkarīgās vazodilatācijas novērtēšanai (31.attēls).

Transdermāli ievadīts acetilholīns izraisa vazodilatāciju, saistoties pie M2 holinoreceptoriem uz endotēlija šūnu virsmas un inducējot tajās NO un PGI₂ sintēzi, kas izraisa gludās muskulatūras šūnu relaksāciju (Kellogg et al., 2005). Vazodilatācijas intensitāti reģistrē ar lāzerdoplerogrāfu kā kopējās perfūzijas palielināšanos pētāmajā audu rajonā (Avogaro et al., 2008; Jagren et al., 2002;).

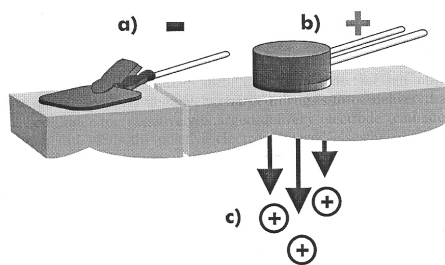
Jāpiebilst gan, ka metodes standartizācijai joprojām nav atrisinātas vairākas problēmas. Pirmkārt, acetilholīna daudzums, kas jontoforēzas laikā difundē caur ādu, ir atkarīgs ne tikai no kontrolējamajiem faktoriem strāvas stipruma un acetilholīna šķīduma koncentrācijas, bet arī no individuālās ādas elektriskās pretestības, ko ietekmē, piem., ieplaisājumi ādā, matu folikulu un sviedru dziedzeru daudzums (Kellogg et al., 2005). Otrkārt, audos nonākušais acetilholīns var izraisīt vazomotoras atbildes arī, saistoties pie aferentajām nemielinizētajām nervu šķiedrām un M holinoreceptoriem gludās muskulatūras šūnās (Berghoff et al., 2002; Jagren et al., 2002).

Pazemināta vazodilatācijas atbilde acetilholīna jontoforēzes testos ir parādīta diabēta,

paaugstināta holesterīna līmeņa un hipertensijas pacientiem. Izmantojot šos testus, demonstrēta arī vazodilatatorās atbildes uzlabošanās medikamentozās terapijas ietekmē kardiovaskulāro slimību un diabēta pacientiem (Lekakis et al., 2011).



30.attēls. LDI datu pieraksts krāsu koda attēlu formā un no tā iegūtā skenētā ādas rajona vidējās perfūzijas dinamikas līkne (LU EKMI).



31.attēls. Elektrodu izvietoējuma shēma uz ādas (Gazelius B., *Iontophoresis Theory*, Perimed brošūra)
 Negatīvi lādētais elektrods (a) tiek novietots vismaz 15 cm attālumā no zondes (b). Zonde apvieno elektrodu un rezervuāru, kurā tiek iepildīts šķidrums kas satur pozitīvi lādētus jonus. Pievienojot strāvu, joni, atgrūžoties no elektroda, migrē ādā (c).

3.2. Endotēlija funkcijas ietekmējošo molekulu koncentrāciju mērījumi

Molekulu koncentrāciju mērījumi sniedz informāciju ne tikai par kopējo vazodilatējošo kapacitāti, bet arī par citiem endotēlija funkcionalitāti raksturojošiem aspektiem. Piemēram, pro-/anti inflammatore (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektīns, MPO), pro-/antitrombotisko (vWF - tipiskākais plazmas marķieris, kas liecina par endotēlija bojājumiem, kuru endotēlija šūnas atbrīvo no to sekretorajām granulām agonistu stimulācijas ietekmē), prokoagulanto un antifibrinolītisko (PAI-1, tPA), vazokonstriktoro aktivitāti (ET-1), kā arī NOS inhibitoru aktivitāti (ADMA) un oksidējošo savienojumu līmeni (oxLDL). (Avogaro et al., 2008; Brevetti et al., 2008; Calles-Escandon & Cipolla, 2001; Gaugler, 2005; Lekakis et al., 2011).

Pirms iegūto rezultātu attiecināšanas uz endotēlija šūnu aktivitāti jāņem vērā, ka visu šo vielu līmeni asinīs nosaka ne tikai sintēzes, bet arī neitralizēšanas un izvadīšanas mehānismu efektivitāte. Piemēram, **trombomodulina** līmeni plazmā lielā mērā ietekmē arī aknu un nieru darbība, tādēļ endotēlija disfunkcijas pakāpi tas atspoguļo neviennozīmīgi (Brevetti et al., 2008).

Jāņem vērā arī tas, ka bez endotēlija šūnām lielāko daļu šo molekulu var producēt arī citu tipu šūnas. Salīdzinoši specifiski endotēlija šūnu produkti, kas var liecināt par endotēlija disfunkciju, ir **trombomodulīns, tPA, PAI un E-selektīns**. (Avogaro et al., 2008)

2011. gada Eiropas Kardioloģijas Apvienības pārskatā par endoteliālās disfunkcijas marķieriem (Lekakis et al., 2011) galvenais uzsvars likts uz asimetrisko dimetilarginīnu (ADMA), oksidēto zema blīvuma lipoproteīnu (oxLDL) un augsta blīvuma lipoproteīnu (HDL).

Arginīna metilācijas produkts ADMA ir viens no raksturīgākajiem visu trīs tipu NOS inhibitoriem. Vairākos pētījumos parādīta paaugstinātas ADMA koncentrācijas saistība ar vaskulārām slimībām un kardiovaskulārajiem riska faktoriem, kā arī negatīva korelācija starp ADMA un endotēlija atkarīgo vazodilatāciju.

oxLDL ir par nozīmīgu mediators endoteliālās disfunkcijas un aterosklerozes attīstībā, tomēr tā koncentrāciju *in vivo* ir sarežģīti noteikt: oxLDL līmenis plazmā ir zems, jo lielākais tā daudzums lokalizējas asinsvada sienā. *In vitro* pētījumā ar UVECs demonstrēts, ka oxLDL paaugstinātās (patoloģijai atbilstošās) koncentrācijās ir citotoksisks, kā arī izraisa vWF pastiprinātu sekrēciju, kas nozīmē koronārās sirds slimības riska palielināšanos (Lekakis et al., 2011).

Kā oksidatīvā stresa un proteīnu oksidatīvo bojājumu marķieris tiek izmantots arī **peroksinitrīts** – spēcīgs oksidants, kas veidojas, NO spontāni reaģējot ar superoksīdu. Peroksinitrīts reaģē ar proteīnu tirozīnu atlikumiem, veidojot nitrotirozīnus. Peroksinitrīts, degradējot eNOS kofaktoru tetrahidro-bio-pterīnu (BH4), izraisa eNOS atvienošanos, kā rezultātā šis enzīms pārstāj sintezēt NO, bet tā vietā uzsāk papildus ROS ģenerēšanu (Endemann, Schiffrin, 2004).

HDL, kā endotēliju labvēlīgi ietekmējošs faktors varētu būt viens no rādītājiem, tomēr tā darbība ir atkarīga ne tikai no tā koncentrācijas, bet arī no citiem apstākļiem: HDL, kas tika izolēts no veselīgiem cilvēkiem, *in vitro* uzrādīja NO sintēzi stimulējošu aktivitāti, bet HDL, kas tika izolēts no diabēta pacientiem, šādu aktivitāti neuzrādīja. (Lekakis et al., 2011).

Šajā pētījumā analizēti sekojoši endotēlija funkciju aspekti un tos raksturojošie molekulārie marķieri:

1) iekaisuma reakcijas sekmējošie faktori - adhēzijas molekulas (E-selektīns, ICAM-1, VCAM-1), hemokīni (MCP-1 un IL-8), proinflammatorie faktori (citokīni IL-1, IL-6, TNF α un CRP) un MPO;

2) iekaisuma reakcijas kavējošie faktori (adiponektīns, IL-10 un IL-1ra);

3) T šūnu atbildi raksturojošie citokīni (IL-2, IL-4 un IFN γ);

4) endotelīns-1, kas liecina par endotēlija vazokonstriktoro aktivitāti;

5) fibrinolīzi kavējošais faktors PAI-1;

6) vaskuloģenēzē un asinsvadu tīklojuma remodelācijā iesaistītie citokīni VEGF un TGF α un matriksu šķeļošais enzīms MMP-9

7) ar taukaudu aktivitāti un metabolo sindromu saistītie leptīns un rezistīns.

E-selektīns ir endotēlija šūnu specifiska molekula, un atšķeltā asinīs cirkulējošā E-selektīna paaugstināta koncentrācija liecina par endotēlija aktivāciju. Aktivētam endotēlijam raksturīga arī adhēzijas molekulu **VCAM-1** un **ICAM-1** ekspresija, bet jāņem vērā, ka atšķeltās asinīs cirkulējošās sICAM-1 un sVCAM-1 var būt limforetikulārās sistēmas šūnu produkti, līdz ar to šo molekulu koncentrācijas paaugstināšanās var nozīmēt iekaisuma procesu aktivāciju nevis endotēlija disfunkciju (Avogaro et al., 2008; Brevetti et al., 2008). Adhēzijas molekulu, tāpat kā citu iekaisuma mediatoru ekspresiju endotēlija šūnās aktivē kardiovaskulāro slimību riska faktori, piem., hiperglikēmija. To paaugstināts līmenis tiek saistīts endotēlija disfunkcijas un tai sekojošās aterosklerozes attīstību, kā arī ir demonstrēts kā neatkarīgs cukura diabēta riska faktors (Avogaro et al., 2008; Meigs et al., 2004).

Kā iepriekš minēts, proinflammatorie citokīni **IL-1, IL-6 un TNF α** endotēlija šūnās ierosina adhēzijas molekulu un hemokīnu ekspresiju, kā arī ietekmē NOS aktivitāti.

C reaktīvais proteīns (CRP) endotēlija šūnās ierosina adhēzijas molekulu ekspresiju (Pasceri et al., 2000). Paaugstināts plazmas CRP līmenis ir neatkarīgs endoteliālās disfunkcijas rādītājs (Ridker, 2001). CRP negatīvi korelē ar endotēlija atkarīgo vazodilatāciju (acetilholīna inducētās vazodilatācijas tests, korelācijas koeficients $r = -0,46$) (Fichtlscherer et al., 2000).

Mieloperoksidāze (MPO) ir neitrofilu granulās (arī monocītu un audu makrofāgu lizosomās) esošs enzīms, kas, šūnai aktivējoties, tiek atbrīvots un ģenerē brīvos radikāļus, kam piemīt antimikrobā aktivitāte (Arnhold, 2004). MPO aktīvai ir nevēlami “blakusefekti”:

- oksidatīvie bojājumi rodas ne tikai MPO mērķa struktūrās – mikroorganismos, bet arī sava organisma audos, piemēram, tiek oksidēti zema blīvuma lipoproteīni (LDL) (Podrez et al., 1999);
- MPO kā substrātu izmanto NO, līdz ar to tiek pazemināta NO-atkarīgās vazodilatācijas kapacitāte (Abu-Soud, Hazen, 2000).

Negatīva MPO korelācija ar endotēlija atkarīgo vazodilatāciju (acetilholīna jontoforēze, korelācijas koeficients $r = -0,35$) parādīta arī veselu cilvēku grupā bez akūtiem iekaisumiem, diabēta, kardiovaskulārām slimībām un citām hroniskām slimībām (Walker et al., 2010).

Endotelīns (ET-1) darbojas ne tikai kā vazokonstriktors faktors, saistoties pie asinsvadu gludās muskulatūras receptoriem un izraisot tajās konstrikciju, bet arī kā iekaisumu stimulējošs faktors, saistoties pie receptoriem uz makrofāgu virsmas, kā arī uz pašu endotēlija šūnu virsmas. ET-1 ierosina NF-kB ceļu aktivēšanos, brīvo radikāļu atbrīvošanu, IL-8 un MCP-1 ekspresijas palielināšanos.

Plazminogēna aktivatora inhibitors 1 (PAI-1) ir nozīmīgākais plazminogēna aktivatoru (tPA – audu plazminogēna aktivatora, un uPA – urokināzes tipa plazminogēna aktivatora) inhibitors.

tPA galvenā funkcija ir intravaskulārā plazminogēna aktivācija, un tā aktivitāti regulē fibrīns (fibrīns aktivē tPA, kas šķeļ plazminogēnu, veidojot plazmīnu, kas šķeļ fibrīna pavedienus) (Mehta, Shapiro, 2008). uPA ir nozīmīgs šūnu migrācijā, un to aktivē U-PA receptori, kas atrodas uz šūnu virsmas. Līdz ar to, PAI-1 inhibē ne tikai intravaskulāro fibrinolīzi, bet arī ar šūnu virsmu saistīto proteīnu proteolīzi.

Papildus plazminogēnu aktivatoru saistīšanai un inhibēšanai, PAI-1 ir arī citas ligandas: glikozaminoglikāni, matriksa proteīni, piem., vitronektīns, kā arī *scavenger* receptori. (Binder et al., 2002)

PAI-1 producē galvenokārt aknu šūnas, gludās muskulatūras šūnas, adipocīti un trombocīti, un tā funkcija ir fibrinolīzes un ekstracelulārās proteolīzes kontrole. Patoloģiskos apstākļos PAI-1 ievērojamos daudzumos var producēt citas šūnas: audzēju šūnas, endotēlija šūnas (par atbildi uz iekaisuma citokīniem, piem., IL-1 un TNF α), kā arī citas iekaisuma-aktīvās šūnas. (Binder et al., 2002; Lee, Huang, 2005; Mantovani et al., 1992). Augsts plazmas PAI-1 līmenis raksturīgs gan akūtu, gan hronisku iekaisumu gadījumos, piem., aterosklerozes pacientiem (Binder et al., 2002). Paaugstināts PAI-1 līmenis ir konstatēts metabolā sindroma un aptaukošanās gadījumos un ir saistīts ar paaugstinātu trombozes risku (Mantovani et al., 1992).

PAI-1 organismā atrodas trīs dažādās konformācijās:

- 1) aktīvā PAI-1 konformācija – brīva, nesaistīta molekula; piemīt inhibitorā aktivitāte; eksistē īsu laiku (dažas minūtes), jo tiek degradēta vai pārvērsta neaktīvajā vai latentajā formā; ja PAI-1 molekula ir saistīta ar matriksa proteīnu vitronektīnu, tās dzīves ilgums palielinās aptuveni 10 reizes;
- 2) inaktivētā PAI-1 konformācija – veidojas no aktīvās formas; nav PAI-1 atbilstošās inhibitorās aktivitātes; viens no inaktivētās formas veidošanās mehānismiem ir oksidācija ROS ietekmē, kā fizioloģiskā nozīme varētu būt iekaisuma reakciju ierosināta negatīvā atgriezeniskā saite (iekaisuma citokīni aktivē PAI-1 ekspresiju, bet ROS inaktivē sekretēto PAI-1);
- 3) latentā PAI-1 konformācija – spontāni veidojas no aktīvās formas; nav PAI-1 atbilstošās inhibitorās aktivitātes; dzīves ilgums aptuveni 1h; var atgriezties aktīvajā PAI-1 konformācijā, bet *in vivo* mehānisms nav zināms (Binder et al., 2002).

Interpretējot šo PAI-1 koncentrāciju mērījumus, jāņem vērā iespējamās atšķirīgās PAI-1 konformācijas, kā arī to, ka daļa asinīs cirkulējošā tPA ir saistītā formā ar PAI. (Binder et al., 2002; Brevetti et al., 2008).

Transformējošais augšanas faktors α (TGF α) ir 50 ask. proteīns, cieši radniecīgs epidermiālajam augšanas faktoram (EGF), tādēļ tiek dēvēts arī par EGF-līdzīgo transformējošo faktoru (*EGF-like transforming growth factor*). Neskatoties uz līdzīgo nosaukumu, TGF α nav radniecīgs šūnu proliferācijā un diferenciacijā, kā arī imūnreakciju modulēšanā nozīmīgajam TGF β . TGF α un EGF saistās pie viena receptora, tādēļ arī abu faktoru bioloģiskās aktivitātes ir ļoti līdzīgas. Primārā TGF α loma ir epidermas šūnu diferenciacijas un epidermas attīstības kontrole: TGF α transmembranālais prekursors saistās pie EGF receptoriem uz blakus esošo šūnu virsmas un ierosina tajās epidermas attīstībai nepieciešamas atbildes (piem., augšanu, kontaktu veidošanu) (Wong et al., 1989; Anklesaria et al., 1990).

Citas konstatētās TGF α funkcijas ir saistītas ar aknu audu reģenerāciju (Mead, Fausto, 1989), hematopoēzi (hematopoētisko progenitoršūnu proliferāciju un eritrocītu galējo diferenciaciju), kaulu veidošanos un remodelāciju (Derynck, 1992; Pandiella, Massague, 1991).

TGF α sekmē kultūrās audzētu asinsvadu endotēlija šūnu proliferāciju un ir spēcīgs angiogēni stimulojošs faktors (Schreiber et al., 1986). Lielākajā daļā pētījumu TGF α angiogēni stimulojošā funkcija apskatīta saistībā ar audzēju attīstību, kur TGF α progucējošās šūnas ir audos iemigrējušie makrofāgi un pašas audzēju šūnas (Ju et al., 1991; Stromberg et al., 1992).

Matriksa metalloproteināzes (MMPs) ir cinka-atkarīgi enzīmi, endopeptidāzes. To kopējā funkcija ir dažādu ekstracelulārā matriksa proteīnu šķelšana, kā arī virknes bioaktīvo molekulu

procesēšana (šūnu virsmas receptoru atšķelšana, apoptisko ligandu, piem., FasL, atbrīvošana, hemokīnu aktivācija un inaktivācija, kā arī citu MMPs aktivēšana). MMPs, atkarībā no tipa, var būt gan saistītas ar membrānām, gan kā šķīdumā brīvi esošas (sekretētas) molekulas. MMPs gēnu transkripciju regulē citokīni (IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α , TGF- β , u.c.), kā arī oxZBL, paaugstināts asinsspiediens, ROS, hiperholesterinēmija, plazmīns. MMPs tiek sintezētas kā neaktīvi priekšteči, un to aktivācijai nepieciešama šķelšana ar serīna proteāzēm (piem., MMP-9 aktīvā forma veidojas MMP-2, MMP-3, MMP-13 vai plazmīna veiktās šķelšanas rezultātā). MMPs inaktivatorus apzīmē ar TIMPs (*tissue inhibitors of metalloproteinases*). MMPs aktivitāti regulē arī autodegradācijas mehānismi un selektīvā endocitoze (Galis, Khatri, 2002).

Aterosklerotiskajās plātnītēs esošie makrofāgi sekretē un aktivē MMPs, kas inducē ekstracellulārā matricas degradāciju un izraisa aterosklerotiskās plātnītes sabrukšanu. MMP-9 (želatināze-B) organismā atrodas sekretētā formā un ir viena no visvairāk pētītajām saistībām ar kardiovaskulārās sistēmas slimībām (Yan et al., 2008; Murrow et al., 2010; Galis, Khatri, 2002).

Endotēlija šūnas ekspresē MMPs angiogēnēzes laikā, kad tās iegūst proliferatīvo un migratoro fenotipu. Īpaši svarīgas loma šajā procesā ir MMP-2 un MMP-9, kas hidrolizē bazālās membrānas sastāvā esošo kolagēnu, ļaujot endotēlija šūnām atbrīvoties no bazālās membrānas, migrēt starpšūnu matricā un uzsākt jaunu kapilāru atzaru veidošanu. Viens no MMP-9 ekspresiju inducējošiem faktoriem endotēlija šūnās ir TNF α (Genersch et al., 2000).

3.3. Citas pieejas – endotēlija mikrodaļiņas, progenitoršūnas un glikokalikss

Endotēlija mikrodaļiņas

Mikrodaļiņas ir vezikulas (100nm līdz 1mm diametrā), kas atšķeltas no šūnu plazmatiskajām membrānām pēc to šūnu aktivācijas vai apoptozes. Veselu cilvēku plazmā konstatētas 76 dažādu šūnu (trombocītu, leukocītu, eritrocītu, endotēlija šūnu u.c.) izcelsmes mikrodaļiņas, un to līmenis pieaug aterotrombotisko slimību stāvokļos.

Kaut arī endotēlija šūnu mikrodaļiņu frakcija no kopējā mikrodaļiņu daudzuma ir neliela, tās palielināšanās tiek uzskatīta par vienu rādītājiem, kas liecina par endoteliālo disfunkciju.

Endotēlija šūnu mikrodaļiņu veidošanās mehānismi *in vivo* nav izpētīti, bet šūnu kultūrās to atbrīvošanos no endotēlija šūnām palielina TNF α , trombīns, urēmiskie toksīni un ROS. Arī eNOS

atvienošanās ir saistīta ar mikrodaļiņu atbrīvošanos, kas apstiprina saistību ar endotēlija disfunkciju. Plūsmas cērpes spēks zem fizioloģiskā līmeņa izraisa palielinātu mikrodaļiņu atbrīvošanu, kas liecina par to, ka fizioloģiskajam līmenis atbilstošs cērpes spēks ir viens no endotēlija šūnu izdzīvošanai nepieciešamajiem faktoriem..

Mikrodaļiņu skaits un to izcelsmes šūnu noteikšana ir balstīta uz šūnu virsmas CD (*diferenciācijas klāsteru*) marķieru identifikāciju, izmantojot atbilstošas specifiskas antivielas.

Endotēlija mikrodaļiņas saista vWf un var ekspresēt:

- adhēzijas molekulas CD54 (ICAM-1), CD106 (VCAM-1), CD62E (E-selektīns), CD62P (P-selektīns), CD31 (PECAM-1);

- CD105 (endoglīns, ko ekspresē arī aktivēti monocīti-makrofāgi un kaulu smadzeņu šūnu subklases), CD144 (VE-kadherīns), CD146 (S endo-1, endotēlija savienojumu proteīns).

Endotēlija mikrodaļiņu fenotipi var būt atšķirīgi, atkarībā no pētījumā izmantotajiem šūnu kultūras vezikulācijas stimuliem, bet specifiskākie no minētajiem marķieriem ir CD144, CD146 un CD62E. (Lekakis et al., 2011)

Endotēlija progenitoršūnas

Kardiovaskulārie riska faktori inducē endotēlija šūnās novecošanās un apoptozes procesus, kā sekas ir endoteliālā disfunkcija. Endotēlija monoslāņa bojāto vietu atjaunošanā piedalās blakusesošās endotēlija šūnas un cirkulējošās kaulu smadzeņu izcelsmes endotēlija progenitoršūnas. Endotēlija progenitoršūnu līmeni asinīs mēra vai nu tieši, izmantojot plūsmas citometriju (CD34/KDR, CD34/KDR(VEGFR2)/CD133 pozitīvas šūnas), vai arī pēc mononukleāro šūnu kultivēšanas (agrās un vēlās endotēlija progenitoršūnas). Lai noteiktu, cik lielā mērā cirkulējošo endotēlija progenitoršūnu daudzums ietekmē endotēlija funkciju kvalitāti, ir nepieciešami plašāki pētījumi. (Lekakis et al., 2011)

Endotēlija glikokalikss

Glikokalikss novērš tiešu endotēlija šūnu kontaktu ar asinīs cirkulējošajām šūnām, kā arī piedalās asinsvada sienīnā norītošu procesu līdzsvara uzturēšanā (vazokonstrikcija / vazodilatācija, prokoagulācija / antikoagulācija, iekaisuma reakciju aktivēšana / kavēšana, oksidācija / antioksidācija), palīdzot saglabāt asinsvada sienīņas integritāti. Kā selektīvi caurlaidīga struktūra glikokalikss piedalās arī osmotiskā spiediena gradienta veidošanā abpus asinsvada sienīnai.

Glikokalikss darbojas kā rezervuārs, kas satur dažādas enzimatiskās sistēmas un to kofaktorus (lipoproteīnu lipāze, ekstracellulārā superoksīda dismutāze, antitrombīns III, antikoagulantus heparāna sulfātus un trombomodulīnu). Visbeidzot, glikokalikss pilda mehanotransduktora lomu, pārvadot asinsplūsmas cērpes spēku uz endotēlija šūnu struktūrām. Glikokaliksa bojājumu sekas ir lipoproteīnu un makromolekulu pārvietošanās cauri asins-audu barjerai, cirkulējošo šūnu adhēzija pie endotēlija šūnām, enzimatisko sistēmu (piem., koagulācijas) līdzsvara zudums, kā arī traucēta NO atbrīvošanās.

Invazīvā pieeja. Sistēmiskais glikokaliksa tilpums tiem mērīts, izmantojot glikokaliksa caurlaidīgu iezīmi dekstrānu un glikokaliksa necaurlaidīgu iezīmi fluorescenti marķētus eritrocītus. Abu intravaskulārā tilpuma mērījumu starpība ir sistēmiskais (organisma kopējais) glikokaliksa tilpums. Šīs metodes trūkumi ir ne tikai invazivitāte un laiktelpīgas sagatavošanās nepieciešamība, bet arī tas, ka nav iespējams noteikt, vai glikokalikss visās asinsvadu gultnēs ir izvietots vienmērīgā slānī.

Neinvazīvā pieeja. Glikokaliksa slāņa biezumu virsējā mikrovaskulatūrā var noteikt, izmantojot OPS (*Orthogonal Polarization Spectral Imaging*) vai SDF (*Sideview Darkfield Imaging*) attēlveidošanas tehnoloģijas. Iegūtajā attēlā tiek izmērīts platums starp eritrocītu aizpildīto telpu un endotēlija šūnu slāni, un šī starpība atbilst glikokaliksa slāņa biezumam. (Lekakis et al., 2011)

MATERIĀLS UN METODEDES

1. Pētījumā iesaistītās personas un pētījuma grupas

Kopējais pētāmā materiāla apjoms ir 234 izmeklējamās personas, kuras, vadoties pēc literatūras datiem un vispārpieņemtās teorijas par endoteliālās disfunkcijas attīstību, tika atlasītas ar mērķi izveidot pētījuma grupas, kas atspoguļo atšķirīgas endoteliālās disfunkcijas pakāpes un/vai tipus, kam šajā pētījumā piešķirti apzīmējumi ED0 (kontroles grupa), ED1, ED2 un ED3 (grupa ar sagaidāmo augstāko endoteliālās disfunkcijas pakāpi).

Papildus likumsakarību novērtēšanai pētījuma materiāls papildus tika grupēts arī pēc citiem kritērijiem (dzimums, diagnosticētu mikrocirkulācijas bojājumu klātbūtne, glikozes un insulīna seruma koncentrāciju, insulīna rezistences rādītāja HOMA atbilstība normai). Izdalīto grupu uzskaitījums un īss raksturojums sniegts 7. tabulā.

ED1, ED2 un ED3 grupās iekļauto personu diagnostiku, ar diagnozi saistīto pētījumā izmantoto rādītāju ieguvu, kā arī asins seruma paraugu noņemšanu un sagatavošanu veica atbilstošas kompetences medicīnas darbinieki, saskaņā ar klīniski diagnostiskajās laboratorijās aprobētām metodēm, izmantojot Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas bāzi.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar stāvokļiem, kas saistīti ar nozīmīgām citokīnu sistēmisko koncentrāciju pārmaiņām (infekcijām, alerģijām, autoimūnām slimībām).

Pētījums tika veikts LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūtā saskaņā ar Ētikas komisijas atļaujām sekojošo zinātnisko projektu ietvaros:

1. Valsts pētījumu programmas Medicīnā projekts Nr.8., „*Aptaukošanās izraisīto slimību un cukura diabēta mūsdienīgu agrīnās diagnostikas, profilakses un terapijas pasākumu izstrāde*”, vadītājs P.Tretjakovs, 2006. – 2009.g., LZP 07-VP-ZP; LU Y3-23464-003;
2. „Jaunās pieejas eksogēno veselības riska faktoru izraisīto traucējumu diagnostikā”, vad. P.Tretjakovs, 2006. – 2008.g., IZM-LU projekts Nr. Y2-ZP80-003.

7.tabula. Pētījuma grupas

Parametri grupu izdalīšanai	Grupas apzīmējums	Grupas raksturojums	Grupas apjoms (personu skaits)
Endoteliālās disfunkcijas pakāpe	ED0	Veseli cilvēki, kontroles grupa	70
	ED1	Metabolā sindroma (MS) pacienti	37
	ED2	2.tipa cukura diabēta (T2DM) pacienti	107
	ED3	Koronarās sirds slimības (KSS) pacienti	20
Endoteliālās disfunkcijas pakāpe un dzimums	ED0s	Kontroles grupas sievietes	40
	ED0v	Kontroles grupas vīrieši	30
	ED1s	Metabolā sindroma (MS) pacienti, sievietes	14
	ED1v	Metabolā sindroma (MS) pacienti, vīrieši	23
	ED2s	2.tipa cukura diabēta (T2DM) pacienti, sievietes	47
	ED2v	2.tipa cukura diabēta (T2DM) pacienti, vīrieši	60
Diabētiskā mikro-angiopātija	ED2m-	2.tipa cukura diabēta (T2DM) pacienti bez diagnosticētiem mikrocirkulācijas bojājumiem	98
	ED2m+	2.tipa cukura diabēta (T2DM) pacienti ar diagnosticētiem mikrocirkulācijas bojājumiem	9
Glikozes koncentrācija serumā tukšā dūšā	Glikoze, N	Normai atbilstoša glikozes koncentrācija (3,5-6,2 mmol/l)	120
	Glikoze, A	Par normu augstāka glikozes koncentrācija (>6,2 mmol/l)	107
Insulīna koncentrācija serumā tukšā dūšā	Insulīns, Z	Par normu zemāka insulīna koncentrācija (<4μU/ml)	13
	Insulīns, N	Normai atbilstoša insulīna koncentrācija (4-23μU/ml)	191
	Insulīns, A	Par normu augstāka insulīna koncentrācija (>23μU/ml)	22
Insulīna rezistences rādītājs HOMA	HOMA-IR, N	Normai atbilstošs HOMA indekss (<3,50)	111
	HOMA-IR, A	Par normu augstāks HOMA indekss (>3,50)	111

2. Ādas mikrocirkulācijas asinsvadu reaktivitātes testi

Mikrovaskulāro reakciju izpēte tika veikta LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūtā (LU EKMI), izmantojot sekojošo aparatūru:

- lāzerdoplerogrāfs *Periflux4001*, *Perimed AB*, *Zviedrija*;
- lāzerdoplera attēldiagnostikas aparatūra *moorLDI2*, *Moor Instruments Ltd*. *Lielbritānija*;
- aparatūra jontoforēzes veikšanai (acetilholīna dozētai, transdermālai ievadīšanai) *MIC2*, *Moor Instruments Ltd*;
- lāzerdoplera attēldiagnostikai pielāgots ādas sildītājs *SHO2*, *Moor Instruments Ltd*;
- aparatūra transkutānā pO₂/pCO₂ monitoringa veikšanai, *TCM4*, *Radiometer*, *Dānija*.

Ādas mikrocirkulācijas asinsvadu dilatācijas reakciju novērtēšanai tika izmantoti siltuma inducētās vazodilatācijas tests, transdermāli ievadītā acetilholīna inducētās vazodilatācijas tests un postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas tests. Bazālās mikrocirkulācijas raksturošanai tika mērīta arī ādas temperatūra, kā arī pO₂ un pCO₂ līmenis. Pētījumā noteiktie ādas mikrocirkulāciju raksturojošie rādītāji uzskaitīti 8.tabulā.

Darbā izmantoto vazodilatācijas testu protokoli tika izstrādāti (adaptēti LU EKMI aparatūrai) sekojošo pētījumu sākuma etapos:

- 1) Valsts pētījumu programmas Medicīnā projekts Nr.8., „*Aptaukošanās izraisīto slimību un cukura diabēta mūsdienīgu agrīnās diagnostikas, profilakses un terapijas pasākumu izstrāde*”, vadītājs P.Tretjakovs, 2006. – 2009.g., LZP 07-VP-ZP; LU Y3-23464-003;
- 2) „*Jaunās pieejas eksogēno veselības riska faktoru izraisīto traucējumu diagnostikā*”, vad. P.Tretjakovs, 2006. – 2008.g., IZM-LU projekts Nr. Y2-ZP80-003;
- 3) Eiropas Sociālā fonda (ESF) 3.2.3.2. aktivitātes projekts: „*Pētnieciskā darba kvalitātes uzlabošana dzīvās dabas zinātņu bakalaura, maģistra un doktora studiju programmās*”, vadītājs P.Tretjakovs, 2006.–2008.g; Nr. 2006/0236/VPD1 /ESF/PIAA/06/ APK/3.2.3.2./0010/0063.

Pirms lāzerdoplerogrāfijas testu veikšanas tika ievēroti sekojoši priekšnosacījumi:

- 1) testējamās personas tika brīdinātas pirms izmeklējuma nelietot stipru tēju, kafiju, alkoholu, smēķēt, kā arī nelietot medikamentus, kam ir vazoaaktīva iedarbība;
- 2) izmeklējumu telpā tika nodrošināta nemainīga 23°C temperatūra;
- 3) vismaz 30 minūtes pirms izmeklējuma personai tika ļauts aklimatizēties izmeklējumu telpā;

- 4) pacienti pēc aklimatizācijas tika informēti par izmeklējuma gaitu un veicamajām manipulācijām; postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas tests netika veikts personām ar akūtām vēnu saslimšanām;
- 5) testa laikā pacientam tika nodrošināts maksimāli ērts guļus vai pusguļus stāvoklis, lai samazinātu lāzerdoplerogrāfa zondes nobīdīšanās iespēju ķermeņa kustību dēļ.
- 6) pirms lāzerdoplerogrāfa zondes uzlikšanas rūpīgi tiek novērtēts mērījumam paredzētais ādas rajons; mērījumu tika veikti vienīgu uz ādas rajoniem bez redzamiem bojājumiem (pretējā gadījumā iegūtie rezultāti var būt neadekvāti).

8.tabula. Ādas mikrocirkulācijas rādītāji

Perfūzijas testu rādītāji	Mērvienība	Darbā izmantotais rādītāja apzīmējums
---------------------------	------------	---------------------------------------

<i>Bazālā asins perfūzija ādā (mērījumi veikti pēc 30 minūšu adaptācijas 23°C siltā telpā)</i>		
Bazālā perfūzija, kas reģistrēta pirms siltuma inducētās vazodilatācijas testa veikšanas (PU)	PU	LDI silt.t.baz., PU
Bazālā perfūzija, kas reģistrēta pirms acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa veikšanas (PU)	PU	LDI ach.t.baz., PU
Bazālā perfūzija, kas reģistrēta pirms postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas (PORH) inducētās vazodilatācijas testa veikšanas (PU)	PU	LDF PORH baz., PU
Ādas temperatūra (°C)	°C	ādas temp.
Skābekļa parciālais spiediens ādā (mmHg)	mmHg	pO2
Ogļskābās gāzes parciālais spiediens ādā (mmHg)	mmHg	pCO2

<i>Endotēlija atkarīgā dilatācija</i>		
<i>Siltuma inducētās vazodilatācijas testa otrais maksimums</i>		
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes otrais maksimums (PU)	PU	LDI silt.t.2.m., PU
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes otrā maksimuma un bazālās perfūzijas starpība (PU)	PU	LDI silt.t.2.m.-baz., PU
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes otrais maksimums kā procentuālā izmaiņa pret bazālo perfūziju (%)	%	LDI silt.t.2.m., %
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums gadījumos bez diviem atsevišķi izšķiramiem pīķiem (PU)	PU	LDI silt.t.vid.m., PU
<i>Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa maksimums</i>		
Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (PU)	PU	LDI ach.t.m., PU
Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimuma un bazālās perfūzijas starpība (PU)	PU	LDI ach.t.m.-baz., PU
Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums kā procentuālā izmaiņa pret bazālo perfūziju (%)	%	LDI ach.t.m., %
<i>Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas (PORH) inducētās vazodilatācijas testa maksimums</i>		
PORH inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (PU)	PU	LDF PORH m., PU
PORH inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimuma un bazālās perfūzijas starpība (PU)	PU	LDF PORH m.-baz., PU
PORH inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums kā procentuālā izmaiņa pret bazālo perfūziju (%)	%	LDF PORH m., %

8.tabula, turpinājums.

Perfūzijas testu rādītāji (turpinājums)	Mērvienība	Darbā izmantotais rādītāja apzīmējums
---	------------	---------------------------------------

<i>Laiks līdz endotēlija atkarīgās vazodilatācijas maksimuma sasniegšanai</i>		
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes otrā maksimuma sasniegšanas laiks (s)	s	LDI silt.t.2.m., laiks
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimuma sasniegšanas laiks gadījumos bez diviem atsevišķi izšķiramiem pīķiem (s)	s	LDI silt.t.vid.m., laiks
Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimuma sasniegšanas laiks (s)	s	LDI ach.t.m., laiks
PORH inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimuma sasniegšanas laiks (s)	s	LDF PORH m., laiks

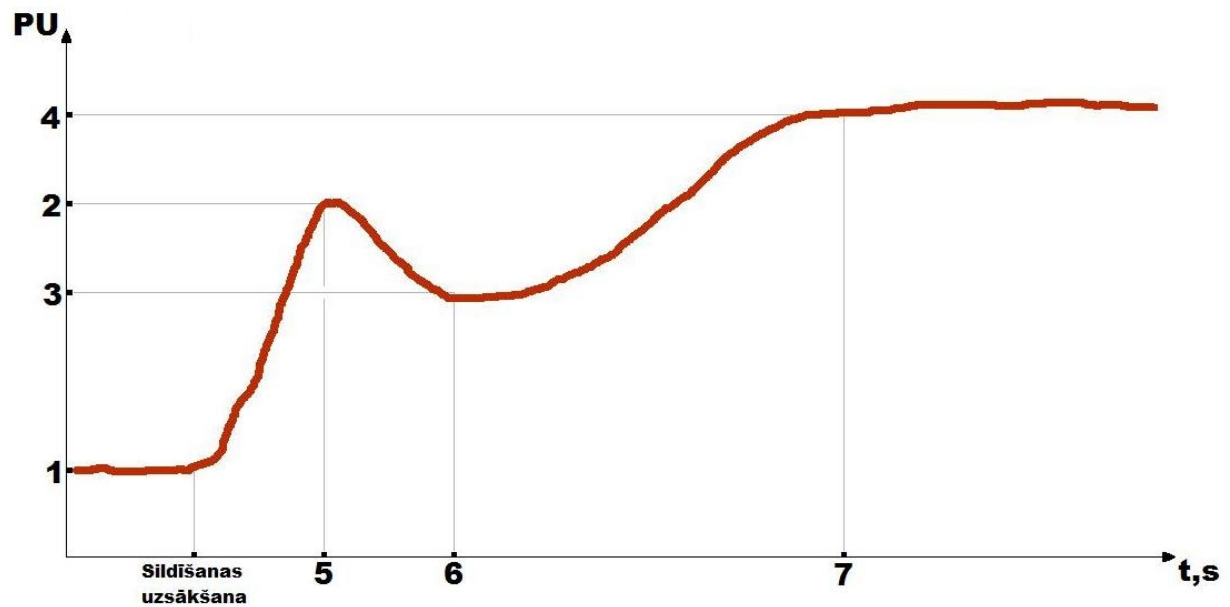
<i>Siltuma inducētās vazodilatācijas testa pirmais maksimums</i>		
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmais maksimums (PU)	PU	LDI silt.t.1.m., PU
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmā maksimuma un bazālās perfūzijas starpība (PU)	PU	LDI silt.t.1.m.-baz., PU
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmais maksimums kā procentuālā izmaiņa pret bazālo perfūziju (%)	%	LDI silt.t.1.m., %
Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmā maksimuma sasniegšanas laiks (s)	s	LDI silt.t.1.m., laiks

Siltuma inducētās vazodilatācijas tests

Testu veikšanai tika izmantota lāzera Doplera attēldiagnostikas sistēma *MoorLDI*, komplektā ar to esošā datorprogramma *MoorLDI V5.0 Research Software* un audu sildītājs *SHO2 (Moor Instruments Ltd. Lielbritānija)*. Testa CV% <25%.

Testa protokols

1. Piestiprina termozondi uz plaukstu virsmas un iepilda tajā ūdeni.
2. MoorLDI sistēmas datorprogrammā iestāda skenēšanas režīmu:
 - (1) skenējamā lauka izmērs līdz 30 s (ietverot tikai zondes kontūru),
 - (2) skenējumu intervāls 30s,
 - (3) kopējais skenējumu skaits 56.
3. Sagatavo SHO2 sildītāju (iestāda +44°C temperatūras režīmu, bet vēl neuzsāk sildīšanu).
4. Pēc termozondes rādījuma nostabilizēšanās nolasa ādas dabisko temperatūru.
5. Uzsāk skenēšanu: veic 6 bazālās perfūzijas skenējumus.
6. Sākot ar 7.skenējumu, ieslēdz termozondes sildītāju (+44°C) un sildīšanu turpina līdz testa beigām (līdz 56.skenējuma beigām)
8. Saglabā un apstrādā nolasītos perfūzijas datus:
 - 1) no 1.-6. skenējuma datiem aprēķina vidējo bazālo perfūziju,
 - 2) perfūzijas līknē nolasa pirmo maksimumu, pirmā maksimuma laiku, kritumu, krituma laiku, otro maksimumu un otrā maksimuma laiku (32.attēls),
 - 3) aprēķina maksimumu procentuālās izmaiņas pret bazālo perfūziju.



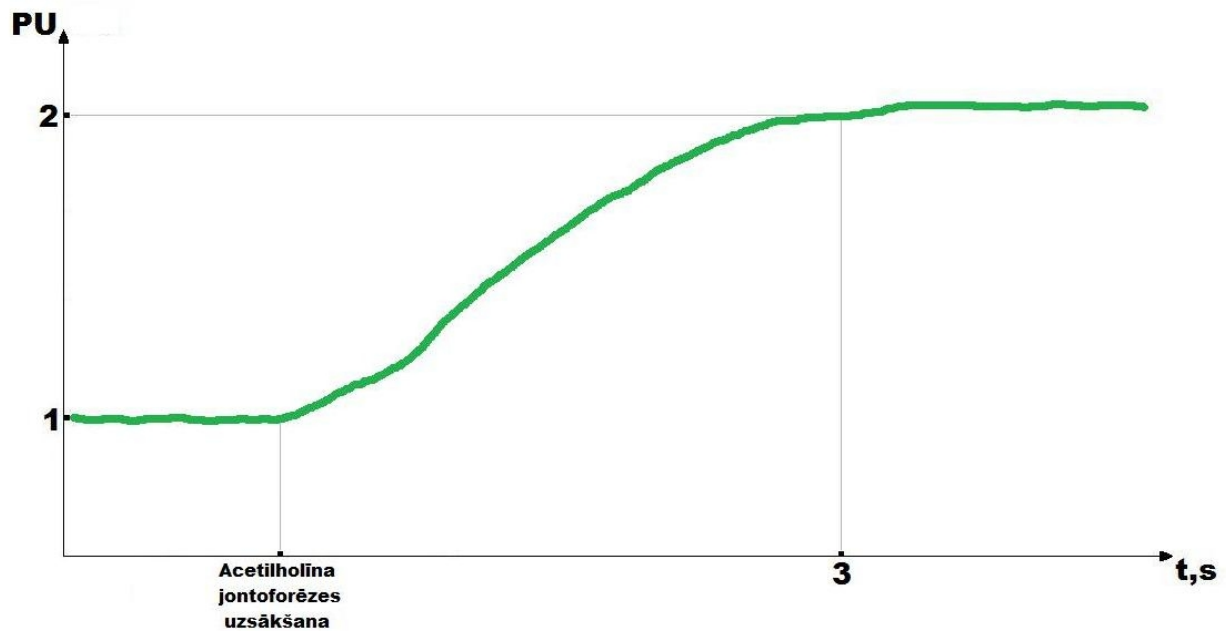
32.attēls. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes shematisks attēlojums. 1 – bazālā perfūzija; 2 – pirmais perfūzijas pīķis (maksimums); 3 – perfūzijas samazinājums (kritums); 4 – otrais perfūzijas pīķis (maksimums); 5 – pirmā perfūzijas maksimuma sasniegšanas laiks; 6 – krituma iestāšanās laiks; 7 – otrā perfūzijas maksimuma sasniegšanas laiks; X ass (PU) – perfūzijas vienības; Y ass – laiks.

Acetilholīna inducētās vazodilatācijas tests

Testu veikšanai tika izmantota lāzera Doplera attēldiagnostikas sistēma *MoorLDI*, komplektā ar to esošā datorprogramma *MoorLDI V5.0 Research Software* un jontoforēzes aparāts MIC2 (*Moor Instruments Ltd. Lielbritānija*). Testa CV% <25%.

Testa protokols

1. MoorLDI sistēmai pieslēdz jontoforēzes palīgaparāturu MIC2.
2. Uz plaukstas virsmas piestiprina jontoforēzes zondi (pozitīvi lādēto elektrodu) un iepilda tajā 1% acetilholīna šķīdumu dejonizētā ūdenī (acetilholīns no *Sigma-Aldrich, USA*).
3. 15cm attālumā uz ādas piestiprina negatīvi lādēto elektrodu, vadītspējīgu hidrogēla plāksnīti (izvietojuma shēma - 31.attēls).
4. MoorLDI sistēmas datorprogrammā iestāda skenēšanas režīmu: (1) skenējamā lauka izmērs līdz 30 s (ietverot tikai zondes kontūru), (2) skenējumu intervāls 30s, (3) kopējais skenējumu skaits 32.
5. Iestāda jontoforēzes režīmu, i.e., katra skenējuma laikā padodamo strāvas stiprumu (0, 0, 0, 0, 0, 0, 40, 0, 0, 80, 0, 0, 100, 0, 0, 100, 0, 0, 100, 0, 0, 100, 0, 0, 100, 0, 0, 100, 0, 0, 10, 0 μA).
6. Veic uzstādītos 32 skenējumus.
7. Saglabā un apstrādā iegūtos perfūzijas datus:
 - 1) no 1.-6. skenējuma datiem aprēķina vidējo bazālo perfūziju,
 - 2) perfūzijas līknē nolasa maksimumu un maksimuma laiku (33.attēls),
 - 3) aprēķina maksimuma procentuālo izmaiņu pret bazālo perfūziju.



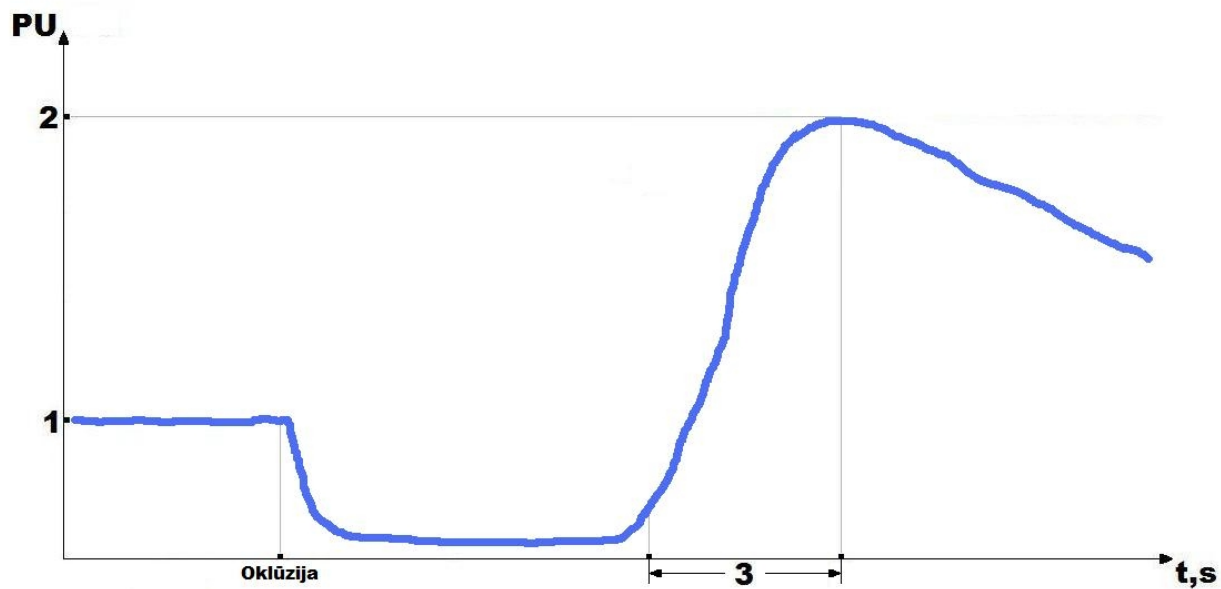
33.attēls. Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes shematisks attēlojums. 1 - bazālā perfūzija; 2 – perfūzijas maksimums; 3 – perfūzijas maksimuma sasniegšanas laiks; X ass (PU) – perfūzijas vienības; Y ass – laiks.

Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas tests

Testu veikšanai tika izmantots lāzerdoplerogrāfs *Periflux4001*, komplektā ar to esošā datorprogramma *PeriSoft* un audu sildītājs *PeriTemp 4005 Heater* (*Perimed AB, Zviedrija*). Testa CV% <25%.

Testa protokols

1. Pacientam virs potītes uzliek sfigmomanometra manšeti.
2. LD zondi piestiprina uz kājas īkšķa spilventiņa, vietā, kur pārsvarā dominē arteriovenozās anastomozes.
3. Reģistrē ādas temperatūru.
4. Ja ādas temperatūra ir zemāka par 30°C, veic lokālu ādas sildīšanu.
5. Veic bazālās plūsmas pierakstu.
6. Pēc stabila bazālās plūsmas pieraksta iegūšanas, ar sfigmomanometra manšetes palīdzību izraisa oklūziju, kas ilgst 3 minūtes.
7. Pēc 3 minūtēm manšeti strauji atbrīvo.
8. Pierakstu turpina līdz LD plūsma atgriežas bazālajā līmenī.
9. LD pieraksts tiek saglabāts datora atmiņā.
10. Perfūzijas pieraksta līknē nolasa un aprēķina sekojošus rādītājus: hiperēmijas maksimuma (pīķa) perfūzijas intensitāti, laiku no oklūzijas pārtraukšanas līdz pīķa maksimumam un hiperēmijas maksimuma procentuālo izmaiņu pret bazālo perfūziju (34.attēls).



34.attēls Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa perfūzijas pieraksta līknes shematisks attēlojums. 1 - bazālā perfūzija; 2 – perfūzijas maksimums; 3 – laiks no oklūzijas pārtraukšanas līdz maksimuma sasniegšanai; X ass (PU) – perfūzijas vienības; Y ass – laiks.

3. Transkutānais pO₂ un pCO₂ monitorings

Transkutānā pO₂/pCO₂ monitoringam tika izmantots instruments *TCM4* un komplektā ar to esošā datorprogramma (*Radiometer, Dānija*)

Protokols:

- ar 70% spirtā samērcētu vates tamponu notīra mērījuma paredzēto ādas rajonu;
- ļauj ādai pilnībā nožūt;
- fiksācijas gredzenu, kas novērš atmosfēras gaisa piekļuvi elektrodam, piestiprina pie ādas un tā centrā iepilina 3-5 pilienus kontaktšķidrums;
- iestiprina elektrodu fiksācijas gredzenā;
- sagaida pO₂/pCO₂ rādījumu nostabilizēšanos (sākotnēji rādījumus ietekmē iepriekšējā elektroda saskare ar atmosfēras gaisu);
- TCM datorprogrammā iestāda pO₂/CO₂ rādījumu pierakstu saglabāšanas režīmā, līdz ar to uzsākot mērījumu pierakstu.

pO₂/pCO₂ monitorings tika veikts paralēli vazodilatācijas testiem (katrai personai >1,5h), bet kā monitoringa rezultāti šajā pētījumā izmantotas vidējās aritmētiskās pO₂/pCO₂ vērtības, kas iegūtas vazodilatācijas testu bazālās plūsmas pierakstu laikā.

4. Molekulu koncentrāciju mērījumi seruma paraugos

Analīžu veikšanai tika iegūtas tukšas dūšas (pēdējā maltīte pirms 12 stundām) venozās asinis, tieši no vēnas vakutaineros bez antikoagulanta. Asins paraugiem ļāva sarecēt 20 minūtes; maksimālais to atrašanās laiks iztabas temperatūrā bija 2 stundas.

Centrifugējot (20 minūtes, 1600 RPM, 4°C), tika atdalīts asins serums. Seruma paraugi tika sadalīti porcijās polipropilēna Ependorfa stobriņos un sasaldēti pie -20°C; uzglabāti pie -80°C. Analīzēm netika izmantoti hemolītiski vai lipēmiski paraugi, kā arī paraugi pēc otrā sasaldēšanas/atkausēšanas cikla.

Pētījumā noteiktie un analizētie seruma rādītāji uzskaitīti 9. un 10. tabulās, kur veikts arī aptuvenš to grupējums pēc to funkcijām (liela daļa apskatīto molekulu ir multifunkcionālas un būtu uzskaitāmas vairākās no šeit izdalītajām funkciju grupām).

Rādītāji glikoze, insulīns, glikozilētais hemoglobīns, C-peptīds, IGF-1 un ET-1 tika noteikti P.Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas laboratorijās, saskaņā ar aprobētām metodēm.

Insulīna rezistences noteikšanai tika izmantots insulīna homeostāzes modelis (Matthews et al., 1985), kurā insulīna rezistences indekss (HOMA-IR) tiek aprēķināts matemātiski pēc sekojošas formulas: $HOMA-IR = \text{tukšas dūšas insulīns } (\mu\text{U/ml}) \times \text{tukšas dūšas glikoze } (\text{mmol/l}) / 22.5$.

Citokīnu, hemokīnu un citu ar endotēlija funkcijām saistītu molekulu koncentrācijas seruma paraugos tika noteiktas, izmantojot uz xMAP tehnoloģijas bāzēto testēšanas sistēmu *LUMINEX-200*, komplektā ar to esošo datorprogrammu *Luminex 200 v2.3*. (*Luminex Corporation, ASV*) un *Millipore* (*ASV*) un *Linco Research* (*ASV*) reaģentu kitus.

Izmantojot reaģentu kitu “*Milliplex MAP Human Cytokine/Chemokine Kit, #MPXHCYTO-60K*” (*Millipore, ASV*) tika noteiktas IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TGF α , TNF α un VEGF koncentrācijas seruma paraugos. Analīzes iekšējais (*intra-assay*) %CV noteiktajām molekulām ir robežās no 4,6% (IFN γ) līdz 12,0% (TGF α), starpanalīžu (*inter-assay*) %CV – no 3,7% (IL-4) līdz 16,8% (IL-1 α).

Kits “*Human Cardiovascular Disease (CVD) Panel 1 LincoPlex Kit, #HCVD1-67AK*” (*Linco Research, ASV*) tika izmantots sE-selektīna, sVCAM-1, sICAM-1, MMP-9, MPO, adiponektīna un PAI-t koncentrāciju noteikšanai seruma paraugos. Analīzes iekšējais %CV ir no 4,5% (sVCAM-1) līdz 12,3% (MPO), starpanalīžu %CV – no 8,5% (sVCAM-1) līdz 16,3% (MPO).

Kits “*Milliplex MAP Human Serum Adipokine (Panel A) Kit, #HADK1-61K-A*” (*Millipore, ASV*) tika izmantots rezistīna un PAI-a koncentrāciju noteikšanai. Analīzes iekšējais %CV variē no 1,4% līdz 7,9 %, starpanalīžu %CV < 21%.

Kits “*Milliplex MAP Human Serum Adipokine (Panel B) Kit, #HADK1-61K-B*” (Millipore, ASV) tika izmantots leptīna koncentrāciju noteikšanai. Analīzes iekšējais %CV variē no 1,4% līdz 7,9 %, starpanalīžu %CV < 21%.

Paraugu sagatavošana un analīze tika veikta atbilstoši reaģentu kitiem pievienotajiem protokoliem. Tālāk kā piemērs iekļauts protokols citokīnu un hemokīnu koncentrāciju noteikšanai seruma paraugos, izmantojot reaģentu kitu *Milliplex MAP Human Cytokine/Chemokine Kit*.

Protokols citokīnu un hemokīnu koncentrāciju noteikšanai seruma paraugos, izmantojot reaģentu kitu #MPXHCYTO-60K”

Vispārēji norādījumi

- Vienā mikroplates bedrītē iespējams analizēt līdz 25µl parauga.
- Ja tiek izmantoti neatšķaidīti atšķaidīti seruma paraugi, tad standartlīknes atšķaidījumiem jāpievieno kitā šim mērķim paredzētais seruma matricas šķīdums.
- Lodītes ir nestabilas gaismā. Inkubācijas laikā plati obligāti jānosedz ar foliju.
- Pirms darba visiem reaģentiem jābūt uzsilušiem līdz istabas temperatūrai.
- Plates apakša nedrīkst saskarties ar absorbējošu materiālu; plate pipetēšanas laikā jānovieto uz atbilstoša paliktņa; pēc katras vakuūmēšanas šķidrums no plates apakšas jānoslauka ar papīra dvieli.
- Vakuūms nedrīkst būt pārāk stiprs: ieteicams nepārsniegt 100 mmHg jeb 200µl bufera / 5 sekundēs.
- Pēc izšķīdināšanas visus standartus un kontroles jāpārvieta polipropilēna stobriņos (neatstāt stikla traukos).
- Sagatavotie standartu sērijveida atšķaidījumi jāizlieto 1 stundas laikā. Jebkurš atšķaidīts standartšķīdums jāizmet, izņemot pamata standartšķīdumu (10 ng/ml), kuru var uzglabāt ≤ -20°C 1 mēnesi vai ≤ -80°C ilgāk kā 1 mēnesi. Neizlietotās (atšķaidītās) lodītes var uzglabāt pie 2-8°C līdz 1 mēn.
- Mikroplati vēlams nolasīt tūlīt pēc imūnreakciju procedūras pabeigšanas. Ja tomēr tas nav iespējams, tad plati aizvāko, nosedz ar alumīnija foliju uz uzglabā 2-8°C līdz 24 h. Šajā gadījumā pirms nolasīšanas plati uzliek uz maisītāja istabas temperatūrā 10 min. Tomēr jāņem vērā, ka vēlāka plates nolasīšana var izraisīt pazeminātu jutīgumu dažiem citokīniem.
- Plašu maisītāja apgriezieniem jābūt maksimāli augstiem (500-800 RPM).

Lodīšu sagatavošana. Katru lodīšu pudelīti sonicē 30 sek. un pēc tam vorteksē 1 min. Atsevišķā maisīšanas traukā iepilina 0,15 ml katra lodīšu veida. Uzpilda līdz ar Lodīšu atšķaidīšanas šķīdumu (*Bead diluent*) līdz 3,0 ml. Kārtīgi savorteksē. Neizlietotās (atšķaidītās) lodītes var uzglabāt pie 2-8°C līdz 1 mēn.

Standartu maisījuma sagatavošana.

1) Standartu maisījumam (sausam) pievieno 250µl dejonizēta ūdens, iegūstot koncentrāciju 10 000 pg/ml. Samaisa, apvēršot pudelīti dažas reizes. Vorteksē 10 sek. Nogaida 5-10 minūtes un pārvieta atbilstoši iezīmētā stobriņā – šis tiks izmantots kā 10 000 pg/ml standarts. Neizlietoto tilpumu var uzglabāt pie -20°C vienu mēnesi.

2) Iezīmē 5 stobriņus: 2000, 400, 80, 16 un 3,2 pg/ml. Katrā stobriņā iepilina 200µl reakcijas bufera. Gatavo sērijveida atšķaidījumus:

- pievieno 50µl 10,000pg/ml standarta 2000pg/ml stobriņā; vorteksē;
- ar jaunu pipetes uzgali pievieno 50µl 2000pg/ml standarta 400pg/ml stobriņā; vorteksē;
- ar jaunu pipetes uzgali pievieno 50µl 400pg/ml standarta 80pg/ml stobriņā; vorteksē;
- ar jaunu pipetes uzgali pievieno 50µl 80pg/ml standarta 16pg/ml stobriņā; vorteksē;
- ar jaunu pipetes uzgali pievieno 50µl 16pg/ml standarta 3,2pg/ml stobriņā; vorteksē;
- 0 pg/ml standartam (*fona signālam*) tiek izmantots 200µl reakcijas buferis.

Kontroles šķīdumu sagatavošana. Kitā iekļautajām sausās formas kontrolēm “*Human Cytokine Control I*” un “*Human Cytokine Control II*” pievieno 250µl dejonizēta ūdens. Samaisa, apvēršot pudelīti dažas reizes. Vorteksē. Pagaida 5-10 minūtes. Pārvieta atbilstoši iezīmētā stobriņā. Neizlietoto kontroles šķīdumu drīkst uzglabāt pie -20°C vienu mēnesi.

Mazgāšanas bufera sagatavošana. 10X mazgāšanas buferim ļauj uzsilt līdz istabas temperatūrai un samaisa to, līdz visi sāļu kristāli ir izšķīduši. 30ml 10X bufera atšķaida, pievienojot 270ml dejonizēta ūdens. Atšķaidīto buferi var uzglabāt 2-8°C vienu mēnesi.

Seruma matricxa sagatavošana. Pudelē, kura satur liofilizēto seruma matricxu, pievieno 1,0ml dejonizēta ūdens. Kārtīgi samaisa. Pirms lietošanas pagaida vismaz 10min, lai matricss pilnīgi sajauktos ar ūdeni. Atšķaidīto matricxu var glabāt pie -20°C vienu mēnesi.

Imūnreakcijas procedūra.

1. Uzskicē analītu izvietojumu plates bedrītēs, vertikāli: standarti (0, 3,2, 16, 80, 400, 2000, 10000 pg/ml), kontroles I un II, un paraugi. Ieteicams katru analītu pārbaudīt divreiz (i.e., likt 2 bedrītēs pēc kārtas).
2. Bloķē plati, iepilnot katrā bedrītē 200 µl reakcijas bufera. Aizvāko un inkubē uz plašu maisītāja 10 min istabas temperatūrā.

3. Aizvāc buferi ar vakuumu. Nosusina plates apakšu ar papīra dvieli.
4. Iepilina 25µl reakcijas bufera 0 pg/ml standarta bedrītēs.
5. Iepilina 25µl reakcijas bufera paraugu bedrītēs.
6. Iepilina 25µl katra standarta un kontroles šķīduma atbilstošajās bedrītēs.
7. Iepilina 25µl seruma matriksa visu standartu un kontroles šķīdumu bedrītēs.
8. Iepilina 25µl paraugu tiem atbilstošajās bedrītēs.
9. Lodītes savorteksē un iepilina pa 25µl katrā bedrītē (ilgākas pilināšanas starplaikos var būt nepieciešams lodītes vorteksēt, lai tās nenogulsnētos).
10. Plati aizvāko, pārklāj ar alumīnija foliju un inkubē pie 500-800 RPM, istabas temperatūrā, vienu stundu (seruma un plazmas paraugus var inkubēt pa nakti (12h), +4°C, uz plašu šūpotāja – tā iegūstot augstāku jutību).
11. Aizvāc šķīdumu ar vakuumu.
12. Plati divas reizes mazgā, iepilnot katrā bedrītē 200µl mazgāšanas bufera un aizvācot to ar vakuumsūkni (pēc katras vakuumēšanas jānosusina plates apakša ar papīra dvieli).
13. Katrā bedrītē iepilina 25µl antivielu maisījuma, kas pirms tam uzsildīts līdz istabas temperatūrai.
14. Plati aizvāko, pārklāj ar alumīnija foliju un inkubē pie 500-800 RPM, istabas temperatūrā 30 min (vai 1h, ja inkubācija ar lodītēm ilga 12h). PĒC INKUBĀCIJAS ŠĶIDRUMU ATSTĀJ.
15. Iepilina 25µl Streptavidīna-PE katrā bedrītē.
16. Plati aizvāko, pārklāj ar alumīnija foliju un inkubē pie 500-800 RPM istabas temperatūrā 30 min.
17. Aizvāc šķīdumu ar vakuumu.
18. Plati divas reizes mazgā (200µl mazgāšanas bufera / bedrītē).
19. Iepilina 25µl Luminex 200 sistēmas šķīdumu (*sheath fluid*) katrā bedrītē. Pārklāj ar alumīnija foliju un resuspendē lodītes, inkubējot 5 min pie 500-800 RPM.
20. Nolasa plati ar Luminex 200 instrumentu.
21. Saglabā un aprēķina citokīnu koncentrācijas paraugos, izmantojot programmatūrā iekļauto 5-parametru loģistisko metodi.

9.tabula. Endotēlija funkcijas raksturojošie molekulārie rādītāji.

Endotēlija funkcijas raksturojošie molekulārie rādītāji	Mērvienība	Apzīmējums
<i>Lekaisuma reakcijas stimulējošie faktori</i>		
<i>Adhēzijas molekulas</i>		
E-selektīna asinīs cirkulējošā forma	ng/ml	sE-selektīns
Intercelulārās adhēzijas molekulas (ICAM) 1 asinīs cirkulējošā forma	ng/ml	sICAM-1
Vaskulāro šūnu adhēzijas molekulas (VCAM) 1 asinīs cirkulējošā forma	ng/ml	sVCAM-1
<i>Hemokīni</i>		
Interleikīns 8	pg/ml	IL-8
Monocītu hemoatraktantais proteīns 1	pg/ml	MCP-1
<i>Proinflammatorie faktori</i>		
C reaktīvais proteīns	μg/ml	CRP
Interleikīns 1α	pg/ml	IL-1α
Interleikīns 6	pg/ml	IL-6
Tumoru nekrozes faktors α	pg/ml	TNF-α
<i>MPO</i>		
Mieloperoksidāze	ng/ml	MPO
<i>Lekaisuma reakcijas kavējošie faktori</i>		
Adiponektīns	μg/ml	adiponektīns
Interleikīna 1 receptors a	pg/ml	IL-1ra
Interleikīns 10	pg/ml	IL-10
<i>Adaptīvās imūnātbildes virzienu raksturojošie citokīni</i>		
<i>Kopējās T šūnu atbildes stimulācija</i>		
Interleikīns 2	pg/ml	IL-2
<i>Th1 atbildes stimulantī</i>		
Interferons γ	pg/ml	IFN-γ
<i>Th2 atbildes stimulantī</i>		
Interleikīns 4	pg/ml	IL-4

<i>Vazokonstriktori</i>		
Endotelīns	fmol/ml	endotelīns

<i>Fibrinolīzi kavējoši faktori</i>		
Plazminogēna aktivatora inhibitora aktīvā forma	ng/ml	PAI-a
Plazminogēna aktivatora inhibitora aktīvās un neaktīvo formu kopējā koncentrācija	ng/ml	PAI-t

<i>Vaskuloģenēzē un asinsvadu tīklojuma remodelācijā iesaistītie faktori</i>		
<i>Augšanas faktori</i>		
Transformējošais augšanas faktors α	pg/ml	TGF- α
Vaskulārā endotēlija augšanas faktors	pg/ml	VEGF
<i>Ekstracellulāro matricu degradējošie enzīmi</i>		
Matriksa metalloproteināze 9	ng/ml	MMP-9

<i>Taukaudu sintezētie (ar metabolo sindromu saistītie) faktori</i>		
Leptīns	ng/ml	leptīns
Rezistīns	ng/ml	rezistīns

10.tabula. Glikozes homeostāzes rādītāji.

Rādītājs	Mērvienība	Darbā izmantotais rādītāja apzīmējums
Glikoze	mmol/l	glikoze
Insulīns	μ U/ml	insulīns
HOMA, insulīna rezistences indekss	mmol * mU	HOMA
Glikozilētais hemoglobīns	g%	glik.Hb
C-peptīds	ng/ml	C-peptīds
Insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1	ng/ml	IGF-1

5. Datu statistiskās analīzes metodes

Datu statistiskajai apstrādei tika izmantotas datorprogrammas *STATISTICA 6.0* (StatSoft Inc.) un *GraphPadPrism 5.0* (GraphPad Software, Inc.).

Datu atbilstība normālajam sadalījumam tika novērtēta, izmantojot *D'Agostino un Pearson normalitātes testu*.

Kvantitatīvie rādītāji, kuru sadalījums bija atbilstošs normālajam sadalījumam (būtiski neatšķīrās no normālā sadalījuma), tika aprakstīti ar vidējo aritmētisko un standartnovirzi (SD), bet gadījumos, kad to sadalījums neatbilda normālajam sadalījumam, tika izmantota mediāna un kvartīles (I un III jeb 25% un 75%).

Normālajam sadalījumam atbilstošo rādītāju atšķirības grupās tika noteiktas, izmantojot neatkarīgo rādītāju t-testu (divu grupu salīdzināšanai) un ANOVA kopā ar *Tukey's* testu (vairāk kā divu grupu vienlaicīgai salīdzināšanai). Šie testi tika izmantoti arī rādītājiem, kuriem tika panākta atbilstība normālajam sadalījumam pēc kvadrātsaknes vai logaritmiskās transformācijas.

Rādītājiem, kuru sadalījums būtiski atšķīrās no normālā, atšķirības grupās tika noteiktas, izmantojot *Mann-Whitney U* testu (divu grupu salīdzināšanai) un *Kruskal-Wallis* tests kopā ar *Dunn's* testu (vairāk kā divu grupu vienlaicīgai salīdzināšanai).

Rādītāju savstarpējo korelāciju noteikšanai tika izmantoti *Pearson korelācijas tests* (ja abi analizēto rādītāju sadalījumi bija atbilstoši normālajam sadalījumam) un *Spearman rangu korelācijas tests* (ja viena vai abu analizēto rādītāju sadalījumi bija būtiski atšķirīgi no normālā sadalījuma). Korelācija tika vērtēta kā vāja, ja korelācijas koeficients $r \leq 0,25$, kā vidēja, ja korelācijas koeficients r iekļāvās intervālā $[0,25 - 0,75]$, un kā cieša, ja $r \geq 0,75$.

Par statistiskās ticamības sliekšni tika visos testos pieņemta divpusējā p vērtība 0,05.

REZULTĀTI UN DISKUSIJA

1. Vazodilatācijas testu rādītāji

1.1. Bazālā asins perfūzija ādas mikrocirkulācijā

LDI un LDF mērījumi

Pētījuma kontroles grupā (ED0) ir zemāka ādas mikrocirkulācijas bazālā perfūzija (fona intensitāte pirms vazodilatējošo stimulu iedarbības), salīdzinot ar grupām ED1 un ED2. ED0 un ED3 grupu bazālās perfūzijas būtiski neatšķiras (11., 12. un 14.tab.; 35., 36 un 38.att.).

Grupā ar paaugstinātu t.d. glikozes koncentrāciju asinīs bazālā perfūzija ir augstāka kā grupā ar normai atbilstošu glikozes līmeni (13.tab. un 37.att.). Salīdzinot grupas, kas izdalītas atkarībā no t.d. insulīna koncentrācijas un insulīna rezistences indeksa HOMA atbilstības normai, nav būtisku bazālās perfūzijas atšķirību.

Bazālās perfūzijas mērījumiem ir pozitīvas korelācijas ar adhēzijas molekulas sVCAM-1 (tendence arī ar sE-selektīna), hemokīna MCP-1 (tendence arī ar IL-8), MPO, iekaisumu kavējošo faktoru IL-1ra un IL-10, kā arī ar vaskuloģenēzē un asinsvadu remodelācijā iesaistītajiem TGF α , VEGF un MMP-9 koncentrācijām asinīs. Pozitīvu korelāciju tendences – ar iekaisumu sekmējošajiem citokīniem IL-6 un TNF α . Negatīva korelācija – ar IFN γ , negatīvas korelācijas tendence – ar IL-4 koncentrāciju asinīs (15., 16., 17. tab.)

ED1 grupā ir zemāks ādas pCO₂ līmenis, salīdzinot ar ED0 grupu, bet ED2 un ED3 grupas būtiski neatšķiras no kontroles grupas (18.tab. un 39.att.). pO₂ ir augstāks grupā ar normai atbilstošu t.d. glikozes līmeni, salīdzinot ar grupu, kurā glikozes līmenis ir paaugstināts (19.tab. un 40.att.).

pO₂ un pCO₂

pO₂ pozitīvi korelē ar endotēlija atkarīgās vazodilatācijas izraisīto perfūzijas palielinājumu (siltuma inducētās vazodilatācijas perfūzijas pieraksta līknes otro maksimumu un acetilholīna inducētās vazodilatācijas maksimumu), kā arī ar endotēlija neatkarīgo vazodilatāciju (silt.t.1.m.,PU), t.i., augstāks pO₂ līmenis saistīts ar intensīvāku vazodilatāciju. pO₂ ir negatīva korelācija ar postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas maksimuma iestāšanās laiku, t.i., zemāks pO₂ atbilst vēlākam dilatācijas maksimuma iestāšanās laikam.

pO₂ negatīvi korelē ar iekaisuma reakcijas stimulējošajām molekulām sICAM-1, MCP-1, TNF α un MPO, negatīvu korelāciju tendences arī ar iekaisumu sekmējošajiem IL-8 un CRP, kā arī ar fibrinolīzi kavējošo faktoru PAI-1 (20.tab.). Tātad zemākas pO₂ koncentrācijas atbilst iekaisuma faktoru un fibrinolīzi kavējošo faktoru augstākām koncentrācijām.

pCO₂ pozitīvi korelē ar siltuma izraisīto vazodilatāciju (gan ar endotēlija atkarīgo otro maksimumu, gan endotēlija neatkarīgo pirmo maksimumu), bet ne ar acetilholīna izraisīto vazodilatāciju (21.tab). pCO₂ negatīvi korelē ar bazālo perfūziju un iekaisumu stimulējošo TNF α , MPO un ekstracelulāro matriksu šķeļošo enzīmu MMP-9.

Apkopojot iepriekš minēto, iegūtie rezultāti liecina, ka:

- 1) gan pO₂, gan pCO₂ līmeņa pazemināšanās ir saistīta ar TNF α un MPO koncentrāciju pieaugumu;
- 2) pO₂ līmeņa pazemināšanās ir saistīta ar iekaisuma rādītāju sICAM, MCP-1, IL-8 un CRP, kā arī fibrinolīzi kavējošā PAI-1 koncentrāciju pieaugumu;
- 3) pCO₂ līmeņa pazemināšanās ir saistīta ar MMP-9 koncentrācijas pieaugumu.

Ādas temperatūra

Ādas temperatūra grupās ED0, ED1, ED2 un ED3 būtiski neatšķiras, bet ir grupās, kas izdalītas atkarībā no t.d. insulīna atbilstības normai, ir atšķirības: grupā ar pazeminātu insulīna līmeni ādas temperatūra ir būtiski zemāka kā grupā ar paaugstinātu insulīna līmeni (22.tab.).

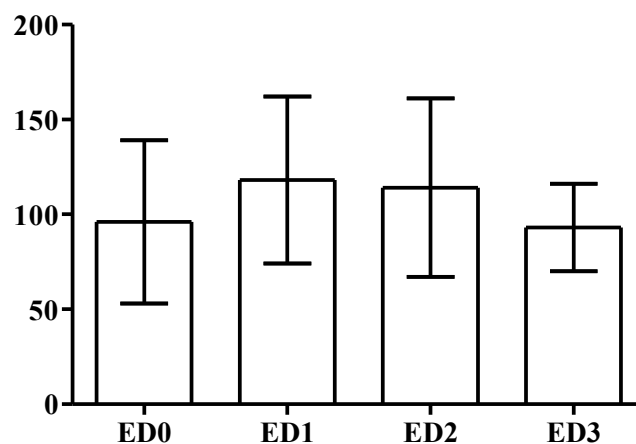
Ādas temperatūra pozitīvi korelē ar adhēzijas molekulām sE-selektīnu, sICAM-1. hemokīnu IL-8, proinflammatoro citokīnu TNF α (tendences arī ar IL-6 un IL-1).

Iekaisumu kavējošajam citokīnam IL-10 ir pozitīva korelācija ar ādas temperatūru, bet adiponektīnam – negatīvas korelācijas tendence (23.tab.).

11.tabula. Bazālā perfūzija (PU) pirms siltuma inducētās vazodilatācijas testa veikšanas pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

LDI silt.t.baz., PU	ED0		ED1		ED2		ED3	
Vidējais aritmētiskais ± SD	96 ± 43		118 ± 44		114 ± 47		93 ± 23	
Paraugu skaits	61		21		80		15	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)		<ED1	>ED0		>ED0		<ED1	
		<ED2					<ED2	
			>ED3		>ED3			
Stat.tests grupu salīdzināšanai	ANOVA							
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.							

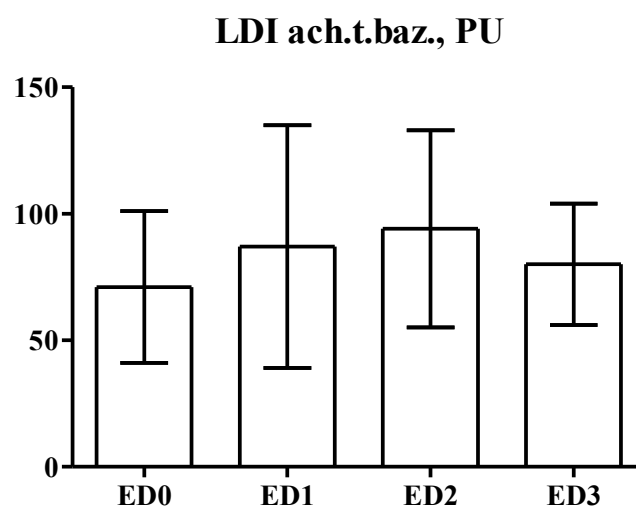
LDI silt.t., baz., PU



35.attēls. Bazālā perfūzija (PU) pirms siltuma inducētās vazodilatācijas testa veikšanas pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

12.tabula. Bazālā perfūzija (PU) pirms acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa veikšanas pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

LDI ach.t.baz., PU	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais \pm SD	71 \pm 30	87 \pm 48	94 \pm 39	80 \pm 24
Paraugu skaits	59	21	80	20
Būtiski atšķirīgās grupas ($p < 0,05$)	<ED2		>ED0	
Stat.testis grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.			



36.attēls. Bazālā perfūzija (PU) pirms acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa veikšanas pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

13.tabula. Bazālā perfūzija (PU) pirms acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa veikšanas pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs.

LDI ach.t.baz., PU	Glikoze, N	Glikoze, A
Vidējais aritmētiskais ± SD	77 ± 38	95 ± 38
Paraugu skaits	84	73
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.	

LDI ach.t.baz.,PU (Gl.N/A)

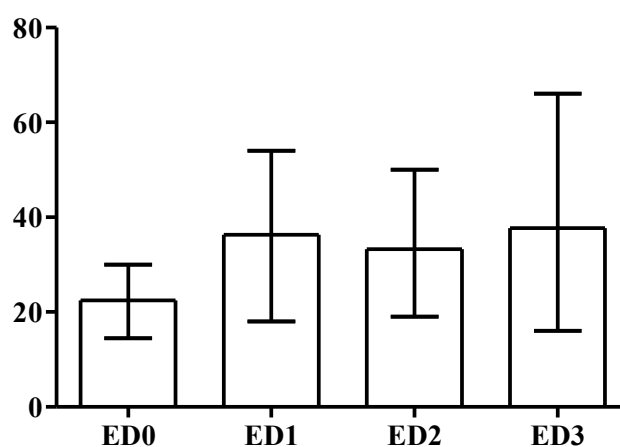


37.attēls. Bazālā perfūzija (PU) pirms acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa veikšanas pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs.

14.tabula. Bazālā perfūzija (PU) pirms postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa veikšanas pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

LDF PORH baz., PU	ED0		ED1		ED2		ED3	
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	22,8 (14,5 – 29,9)		37,0 (18,3 – 53,6)		30,8 (19,1 – 50,6)		31,9 (16,4 – 66,0)	
Paraugu skaits	36		23		68		7	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)		<ED1	>ED0		>ED0			
		<ED2						
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests							
Datu transformācija	Netransformēti dati							

LDF PORH baz., PU



38.attēls. Bazālā perfūzija (PU) pirms postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa veikšanas pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

15. tabula. Pirms siltuma inducētās vazodilatācijas testa reģistrētās bazālās perfūzijas korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem

LDI silt.t.baz., PU									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
MCP-1	*	*	Pearson	n	n	126	0,20	0,0267	0,06
IL-6	tendence	*	Spearman	n	n	60	0,23	0,0778	
TNF-α	tendence	*	Spearman	n	n	60	0,25	0,0550	
IL-1ra	*	*	Spearman	n	n	124	0,18	0,0464	
TGF-α	tendence	*	Spearman	n	n	126	0,17	0,0593	
VEGF	tendence	*	Pearson	log	log	84	0,16	0,1338	0,03
MMP-9	*	*	Pearson	log	log	130	0,18	0,0391	0,03

16. tabula. Pirms acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa reģistrētās bazālās perfūzijas korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem

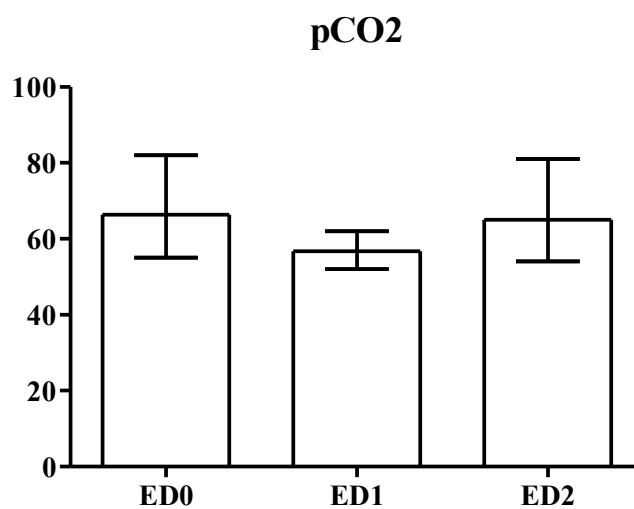
LDI ach.t.baz., PU									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-selektīns	tendence	*	Pearson	log	log	123	0,15	0,0934	0,02
TNF-α	tendence	*	Spearman	n	n	60	0,25	0,0575	
MPO	**	**	Spearman	n	n	129	0,26	0,0035	
IL-1ra	tendence	*	Spearman	n	n	124	0,17	0,0612	
IL-2	tendence	*	Spearman	n	n	58	0,25	0,0572	
TGF-α	**	**	Spearman	n	n	126	0,26	0,0034	
MMP-9	**	**	Pearson	log	log	128	0,28	0,0011	0,08
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IFN-γ	**	*	Spearman	n	n	152	-0,23	0,0042	
IL-4	tendence	*	Pearson	log	log	57	-0,20	0,1376	0,04

17. tabula. Pirms postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa reģistrētās bazālās perfūzijas korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem

LDF PORH baz., PU									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sVCAM-1	*	*	Pearson	log	log	109	0,19	0,0481	0,04
IL-8	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	66	0,23	0,0617	
MCP-1	<i>tendence</i>	**	Pearson	n	log	31	0,26	0,1505	0,07
TNF-α	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	114	0,16	0,0883	
IL-10	*	**	Spearman	n	n	37	0,35	0,0327	
PAI-a	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	90	0,15	0,1560	0,02
TGF-α	**	**	Spearman	n	n	99	0,27	0,0079	
VEGF	*	**	Pearson	log	log	51	0,30	0,0289	0,09

18.tabula. Ādas pCO₂ (mmHg) pētījuma grupās ED0, ED1 un ED2.

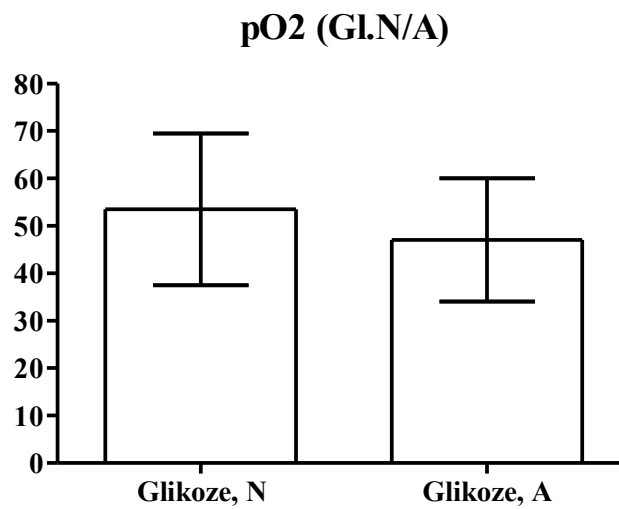
pCO ₂	ED0	ED1	ED2
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	62,0 (55,2 – 81,5)	56,3 (52,6 – 62,0)	59,5 (54,4 – 80,7)
Paraugu skaits	51	21	80
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	>ED1		<ED0
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests		
Datu transformācija	Netransformēti dati		



39.attēls. Ādas pCO₂ (mmHg) pētījuma grupās ED0, ED1 un ED2.

19.tabula. Ādas pO₂ (mmHg) pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs.

pO ₂	Glikoze, N	Glikoze, A
Vidējais aritmētiskais ± SD	53,5 ± 16,1	46,9 ± 12,9
Paraugu skaits	74	76
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	



40.attēls. Ādas pO₂ (mmHg) pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs.

20.tabula. Ādas pO2 korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem un ar endotēlija funkcijas raksturojošajām molekulām

pO2									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Poziitvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m., PU	*	*	Pearson	n	sqrt	153	0,16	0,0457	0,03
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	n	sqrt	153	0,13	0,1002	0,02
LDI silt.t.vid.m., PU	**	**	Pearson	n	log	64	0,38	0,0021	0,14
LDI ach.t.m., PU	*	*	Pearson	n	sqrt	151	0,20	0,0120	0,04
LDI ach.t.m.-baz., PU	*	*	Pearson	n	sqrt	151	0,21	0,0106	0,04
LDI ach.t.m., %	tendence	*	Pearson	n	log	151	0,13	0,1117	0,02
LDI silt.t.1.m., PU	*	*	Pearson	n	log	153	0,16	0,0465	0,03
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	n	log	153	0,13	0,1065	0,02
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDF PORH m., laiks	**	**	Pearson	n	log	106	-0,27	0,0053	0,07

pO2									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Poziitvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
adiponektīns	tendence	*	Pearson	n	log	157	0,15	0,0630	0,02
IFN-γ	*	**	Spearman	n	n	66	0,28	0,0209	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	141	-0,20	0,0175	
IL-8	tendence	*	Spearman	n	n	63	-0,22	0,0865	
MCP-1	*	*	Pearson	n	log	151	-0,17	0,0425	0,03
CRP	tendence	*	Pearson	n	log	84	-0,21	0,0534	0,04
TNF-α	**	*	Spearman	n	n	137	-0,23	0,0060	
MPO	*	**	Pearson	n	log	49	-0,32	0,0260	0,1
PAI-a	tendence	*	Pearson	n	log	101	-0,18	0,0748	0,03

21.tabula. Ādas pCO₂ korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem un ar endotēlija funkcijas raksturojošajām molekulām

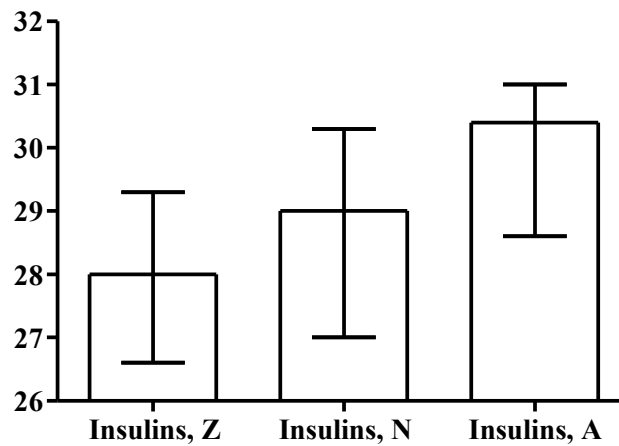
pCO ₂								
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p
Poitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un poitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.2.m., PU	tendence	*	Spearman	n	n	151	-0,13	0,1026
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	*	*	Spearman	n	n	153	0,19	0,0197
LDI silt.t.2.m., %	**	*	Spearman	n	n	153	0,23	0,0043
LDI silt.t.1.m., PU	tendence	*	Spearman	n	n	153	0,13	0,1047
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	**	*	Spearman	n	n	153	0,22	0,0052
LDI silt.t.1.m., %	**	*	Spearman	n	n	153	0,24	0,0028
LDI silt.t.1.m., laiks	*	*	Spearman	n	n	153	0,18	0,0228
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.baz., PU	*	*	Spearman	n	n	153	-0,17	0,0337
LDI ach.t.baz., PU	**	*	Spearman	n	n	151	-0,21	0,0087
LDI ach.t.m., PU	tendence	*	Spearman	n	n	151	-0,13	0,1026

pCO ₂								
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
TNF-α	*	**	Spearman	n	n	49	-0,35	0,0127
MPO	*	*	Spearman	n	n	124	-0,19	0,0378
MMP-9	*	**	Spearman	n	n	50	-0,30	0,0365

22.tabula. Apakšdelma ādas temperatūra pētījuma grupās ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs (reģistrēta pirms siltuma inducētās vazodilatācijas testa).

ādas temp.	Insulīns, Z	Insulīns, N	Insulīns, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	28,1 (26,6 – 29,3)	29,0 (27,3 – 30,3)	30,4 (28,6 – 30,9)
Paraugu skaits	10	133	18
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)			>Z
	<A		
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests		
Datu transformācija	Netransformēti dati		

Adas temp. (Ins.Z/N/A)



41.attēls. Apakšdelma ādas temperatūra pētījuma grupās ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs (reģistrēta pirms siltuma inducētās vazodilatācijas testa).

23.tabula. Apakšdelma ādas dabīgās temperatūras un endotēlija funkcijas raksturojošo molekulu korelācijas

Ādas temperatūra									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-selektīns	*	*	Spearman	n	n	128	0,21	0,0188	
sICAM-1	**	*	Spearman	n	n	151	0,22	0,0077	
IL-8	*	*	Spearman	n	n	92	0,22	0,0323	
IL-1α	tendence	*	Spearman	n	n	62	0,22	0,0793	
IL-6	tendence	*	Spearman	n	n	128	0,13	0,1294	
TNF-α	*	**	Spearman	n	n	61	0,27	0,0329	
IL-10	*	**	Spearman	n	n	58	0,42	0,0232	
IFN-γ	tendence	*	Spearman	n	n	61	0,22	0,0834	
VEGF	tendence	*	Spearman	n	n	129	0,14	0,1064	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
adiponektīns	tendence	*	Spearman	n	n	169	-0,14	0,0700	

1.2. Endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitāte

Siltuma inducētā vazodilatācija

Pētījuma kontroles grupā (ED0) ir būtiski augstāks siltuma inducētās endotēlija atkarīgās vazodilatācijas maksimums, salīdzinot ar grupām ED1, ED2 un ED3. Grupā ED3 šis rādītājs ir būtiski zemāks arī, salīdzinot ar ED1 un ED2 (24.un 25.tab.; 42. un 43.att.).

Daļai pētījumā iesaistīto personu siltuma inducētās vazodilatācijas līknē nebija novērojams raksturīgais pirmajam perfūzijas pīķim sekojošais samazinājums. Šajos gadījumos tika reģistrēts un analizēts līknes kopējais perfūzijas maksimums (LDI silt.t.vid.m.), kas pētījuma grupā ED2 ir augstāks kā kontroles grupā (29.tab. un 44.att.).

Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas līknes otrais maksimums pozitīvi korelē ar citokīniem IFN γ un IL-4 un ar fibrinolīzes inhibitoru PAI-1.

Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas līknes otrais maksimums negatīvi korelē ar hemokīniem IL-8 un MCP-1, oksidējošo enzīmu MPO, kā arī ar asinsvadu remodelācijas rādītājiem TGF α un MMP-9. Negatīvu korelāciju tendences – ar adhēzijas molekulu sICAM-1, iekaisumu sekmējošajiem citokīniem IL-6, TNF α un leptīnu (šiem trim citokīniem var būt kopīga izcelsme – taukaudu šūnas) (26., 27. un 28.tab.).

Acetilholīna inducētā vazodilatācija

Acetilholīna inducētā vazodilatācija pētījuma grupās ED0 un ED1 ir būtiski augstāka kā grupās ED2 un ED3 (31.tab. un 45.att.).

Paplašinot paraugkopu apjomu, acetilholīna inducētās vazodilatācijas līmenis būtiski atšķiras ED2 grupas sievietēm un vīriešu apakšgrupās (32.tab. un 46.att.). Iespējams, vīriešu apakšgrupā konstatēto pazemināto vazodilatāciju var saistīt ar pazemināto adiponektīna līmeni, tomēr citās ED sievietēm un vīriešu apakšgrupās acetilholīna inducētā vazodilatācija būtiski neatšķiras, kaut arī adiponektīna līmeņi visās ED grupās sievietēm ir augstāki.

Grupās ar normai atbilstošu tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs un normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu HOMA acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa maksimums ir

augstāks kā grupās ar paaugstinātu glikozes līmeni un HOMA indeksu (33. un 34.tab., 47. un 48.att.).

Acetilholīna inducētās endotēlija atkarīgās vazodilatācijas maksimums pozitīvi korelē ar adiponektīnu (tendence) ar IL-10 – citokīniem, kam ir loma ar endotēlija disfunkcijas novēršanā. Tāpat kā siltuma inducētā endotēlija atkarīgā vazodilatācija, arī acetilholīna inducētā vazodilatācija pozitīvi korelē ar IFN γ . Pozitīvas korelācijas tendence – ar iekaisuma citokīnu IL-1.

Acetilholīna inducētajai vazodilatācijai ir negatīva korelācija ar adhēzijas molekulu sE-selektīnu, iekaisumu sekmējošo TNF α , kā arī, tāpat kā siltuma inducētās vazodilatācijas gadījumā, ar MPO un vaskuloģenēzi sekmējošajiem TGF α un MMP-9 (35., 36. un 37.tab.).

Postokluzīvā reaktīvā hiperēmija

Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas (PORH) maksimums ED2 grupā ir augstāks kā kontroles grupā (38.tab. un 49.att.).

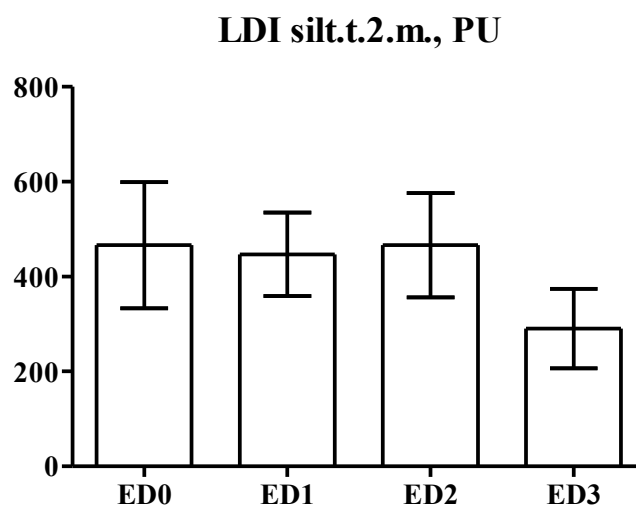
Grupās ar normai atbilstošu tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs un normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu HOMA PORH maksimums ir augstāks kā grupās ar paaugstinātu glikozes līmeni un HOMA indeksu (39.tab. un 50.att.).

Postokluzīvās reaktīvā hiperēmijas maksimums pozitīvi korelē ar iekaisumu kavējošo citokīnu IL-10, bet negatīvi korelē ar adhēzijas molekulu sICAM-1. Negatīvu korelāciju tendences šim rādītājam ir ar hemokīniem IL-8 un MCP-1.

Augšanas faktoram TGF α ir pozitīva korelācija, bet augšanas faktoram VEGF – negatīva korelācija ar šo vazodilatācijas rādītāju (40.tab.).

24.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas līknes otrais maksimums (PU) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

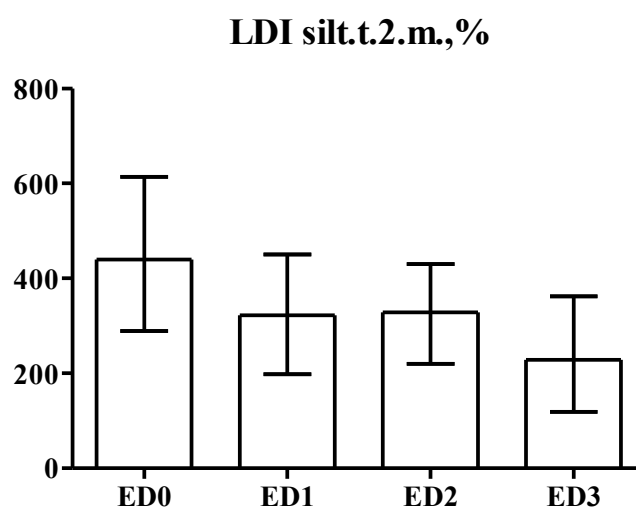
LDI silt.t.2.m., PU	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais \pm SD	466 \pm 133	447 \pm 88	466 \pm 110	290 \pm 84
Paraugu skaits	61	21	80	15
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	>ED3	>ED3	>ED3	<ED0 <ED1 <ED2
Stat.testu grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Kvadrātsaknes transf.			



42.attēls. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas līknes otrais maksimums (PU) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

25.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta liknes otrais maksimums (% pret bazālo perfūziju) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

LDI silt.t.2.m., %	ED0	ED1	ED2	ED3
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	416 (289 – 614)	318 (198– 450)	335 (220 – 430)	203 (119 – 362)
Paraugu skaits	61	21	80	15
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	>ED1		<ED0	<ED0
	>ED2			<ED1
	>ED3	>ED3	>ED3	<ED2
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



43.attēls. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta liknes otrais maksimums (% pret bazālo perfūziju) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

26.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta liknes otrā maksimuma (PU) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

LDI silt.t.2.m., PU									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-4	tendence	*	Pearson	log	sqrt	59	0,20	0,1249	0,04
PAI-a	*	*	Pearson	log	sqrt	97	0,22	0,0325	0,05
PAI-t	*	*	Pearson	sqrt	sqrt	79	0,24	0,0349	0,06
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-8	tendence	*	Spearman	n	n	91	-0,20	0,0553	
IL-6	tendence	*	Spearman	n	n	60	-0,22	0,0925	
MPO	**	**	Spearman	n	n	131	-0,26	0,0028	
MMP-9	*	*	Pearson	log	sqrt	130	-0,19	0,0319	0,04
leptīns	tendence	*	Pearson	log	sqrt	67	-0,19	0,1155	0,04

27.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta liknes otrā maksimuma (perfūzijas palielinājums virs bazālā līmeņa, PU) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

LDI silt.t.2.m.-baz., PU									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IFN-γ	tendence	*	Spearman	n	n	154	0,13	0,1004	
IL-4	*	**	Pearson	log	sqrt	59	0,26	0,0450	0,07
PAI-a	*	*	Pearson	log	sqrt	97	0,21	0,0349	0,05
PAI-t	tendence	*	Pearson	sqrt	sqrt	79	0,17	0,1159	0,03
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-8	*	*	Spearman	n	n	91	-0,24	0,0246	
MCP-1	tendence	*	Spearman	n	n	126	-0,15	0,0960	
MPO	**	**	Spearman	n	n	131	-0,28	0,0012	
TGF-α	tendence	*	Spearman	n	n	126	-0,17	0,0555	
MMP-9	**	*	Pearson	log	sqrt	130	-0,24	0,0058	0,06
leptīns	tendence	*	Pearson	log	sqrt	67	-0,22	0,0708	0,05

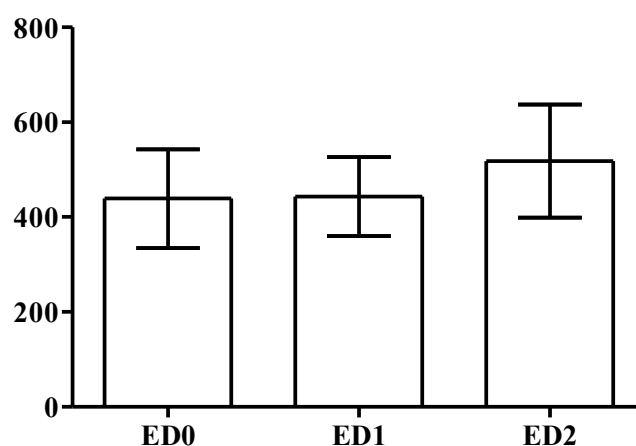
28.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta liknes otrā maksimuma (% pret bazālo perfūziju) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

LDI silt.t.2.m., %									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IFN-γ	*	*	Spearman	n	n	154	0,17	0,0324	
IL-4	*	**	Spearman	n	n	59	0,27	0,0384	
PAI-a	tendence	*	Spearman	n	n	97	0,17	0,0919	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
sICAM-1	tendence	*	Spearman	n	n	146	-0,12	0,1343	
IL-8	*	*	Spearman	n	n	91	-0,25	0,0177	
MCP-1	**	*	Spearman	n	n	126	-0,25	0,0049	
TNF-α	tendence	*	Spearman	n	n	60	-0,24	0,0616	
MPO	*	*	Spearman	n	n	131	-0,21	0,0155	
TGF-α	**	*	Spearman	n	n	126	-0,25	0,0054	
MMP-9	**	**	Spearman	n	n	130	-0,29	0,0010	

29.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes vidējais maksimums (PU) pētījuma grupās ED0, ED1 un ED2 (gadījumi bez diviem izšķiramiem perfūzijas pīķiem).

LDI silt.t.vid.m., PU	ED0		ED1		ED2	
Vidējais aritmētiskais ± SD	439 ± 104		443 ± 83		518 ± 119	
Paraugu skaits	24		9		36	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	<ED2				>ED0	
Stat.testis grupu salīdzināšanai	ANOVA					
Datu transformācija	Netransformēti dati					

LDI silt.t.vid.m., PU



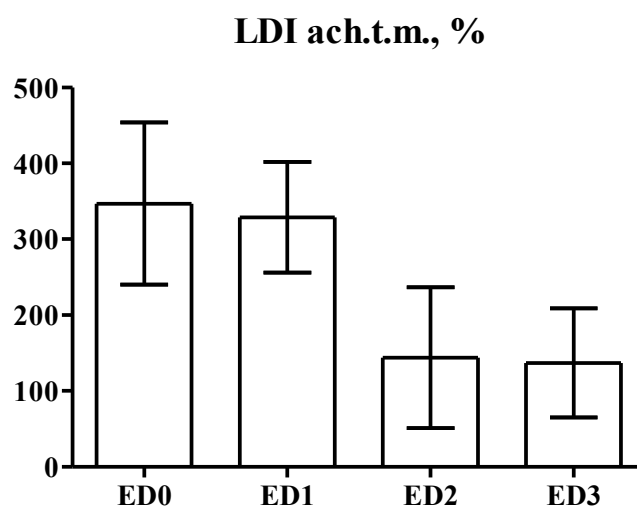
44.attēls. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes vidējais maksimums (PU) pētījuma grupās ED0, ED1 un ED2 (gadījumi bez diviem izšķiramiem perfūzijas pīķiem)

30.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes vidējā maksimuma (PU, gadījumi bez diviem izšķiramiem perfūzijas pīķiem) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajām molekulām.

LDI silt.t.vid.m., PU									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
PAI-a	tendence	**	Pearson	log	log	24	0,31	0,1416	0,1
PAI-t	**	**	Pearson	sqrt	log	27	0,56	0,0024	0,31
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
MMP-9	*	**	Pearson	log	log	12	-0,69	0,0133	0,47

31.tabula. Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (% pret bazālo perfūziju) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

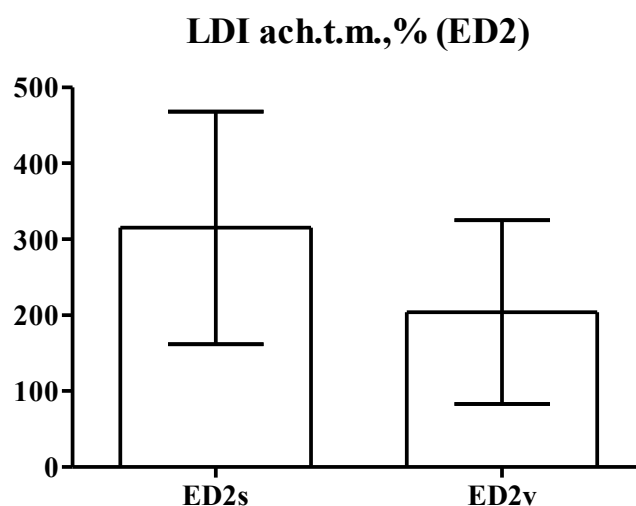
LDI ach.t.m., %	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais ± SD	347 ± 107	329 ± 73	144 ± 93	137 ± 72
Paraugu skaits	18	26	34	20
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	>ED2 >ED3	>ED2 >ED3	<ED0 <ED1	<ED0 <ED1
Stat.testi grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



45.attēls. Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (% pret bazālo perfūziju) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

32.tabula. Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (% pret bazālo perfūziju) ED2 sieviešu un vīriešu apakšgrupās (ED2s un ED2v).

LDI ach.t.m., %	ED2s	ED2v
Vidējais aritmētiskais ± SD	315 ± 153	204 ± 121
Paraugu skaits	37	43
Stat.testis grupu salīdzināšanai	ANOVA	
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.	

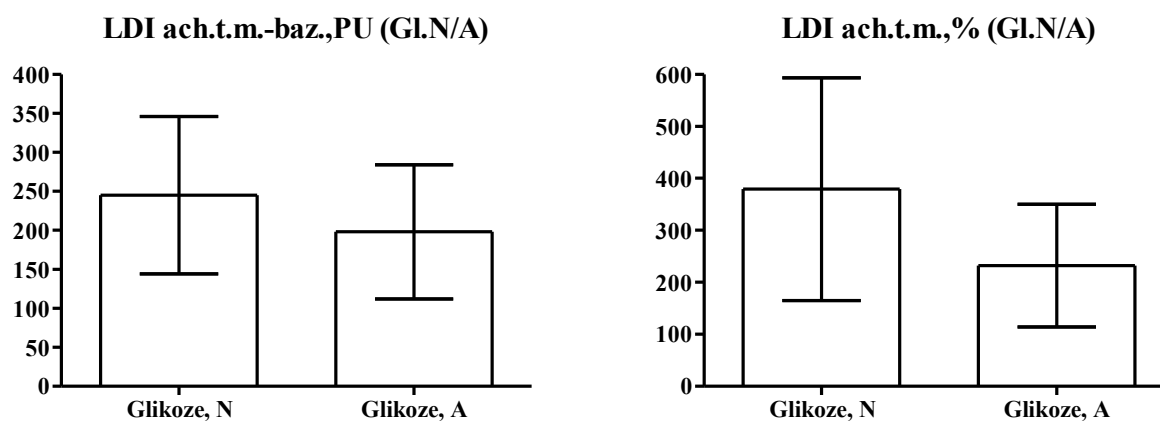


46.attēls. Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (% pret bazālo perfūziju) ED2 sieviešu un vīriešu apakšgrupās (ED2s un ED2v).

33.tabula. Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (palielinājums virs bazālā līmeņa, PU un % pret bazālo perfūziju) pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs.

LDI ach.t.m.-baz., PU	Glikoze, N	Glikoze, A
Vidējais aritmētiskais ± SD	245 ± 101	198 ± 86
Paraugu skaits	84	73
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Kvadrātsaknes transf.	

LDI ach.t.m., %	Glikoze, N	Glikoze, A
Vidējais aritmētiskais ± SD	379 ± 214	232 ± 118
Paraugu skaits	84	73
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.	

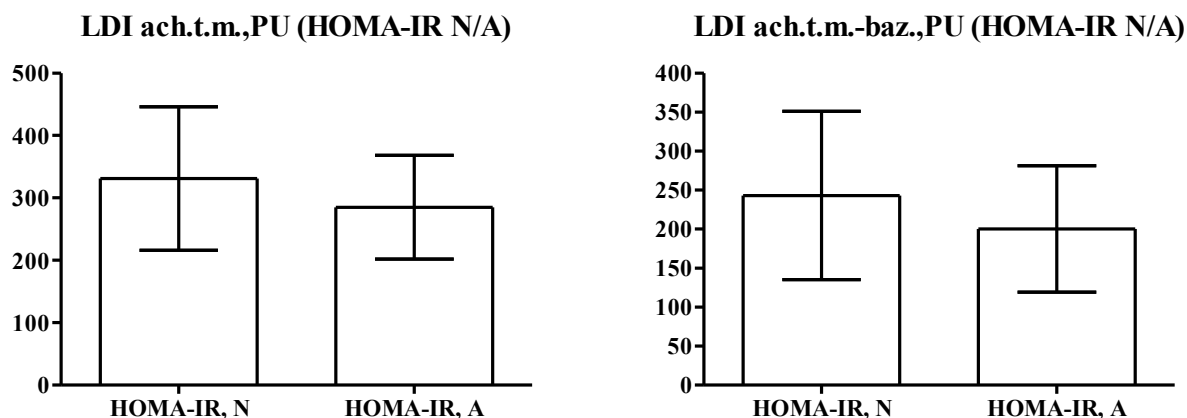


47.attēls. Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (palielinājums virs bazālā līmeņa, PU un % pret bazālo perfūziju) pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs.

34.tabula. Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

LDI ach.t.m., PU	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Vidējais aritmētiskais ± SD	331 ± 115	285 ± 83
Paraugu skaits	80	73
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

LDI ach.t.m.-baz., PU	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Vidējais aritmētiskais ± SD	243 ± 108	200 ± 81
Paraugu skaits	80	73
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Kvadrātsaknes transf.	



48.attēls. Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

35.tabula. Acetilholīna vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimuma (PU) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

LDI ach.t.m., PU									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
MPO	tendence	*	Spearman	n	n	129	-0,19	0,0869	

36.tabula. Acetilholīna vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimuma (perfūzijas palielinājums virs bazālā līmeņa, PU) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

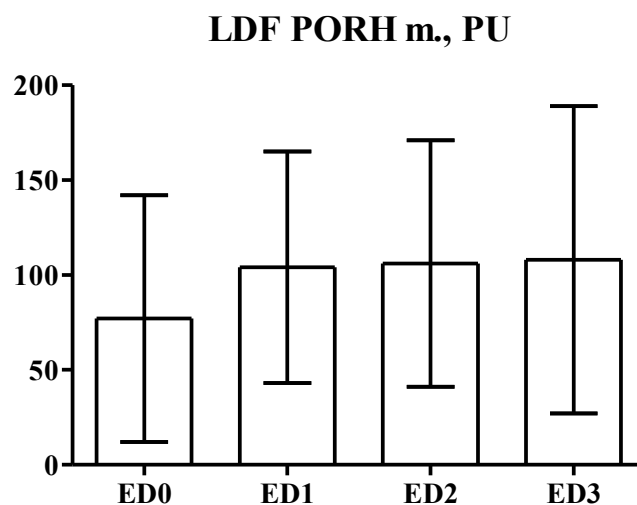
LDI ach.t.m.-baz., PU									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-1α	tendence	*	Spearman	n	n	58	0,23	0,0769	
adiponektīns	tendence	*	Pearson	log	sqrt	164	0,14	0,0760	0,02
IL-10	tendence	**	Pearson	log	sqrt	58	0,31	0,1461	0,1
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-selektīns	tendence	*	Pearson	log	sqrt	123	-0,16	0,0862	0,02
MPO	**	**	Spearman	n	n	131	-0,28	0,0012	
MMP-9	tendence	*	Pearson	log	sqrt	128	-0,16	0,0630	0,03

37.tabula. Acetilholīna vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimuma (% pret bazālo perfūziju) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

LDI ach.t.m., %									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-1α	tendence	*	Spearman	n	n	58	0,22	0,0957	
adiponektīns	*	*	Pearson	log	log	164	0,16	0,0445	0,02
IL-10	tendence	**	Pearson	log	log	58	0,35	0,1045	0,12
IFN-γ	**	*	Spearman	n	n	152	0,22	0,0055	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-selektīns	*	*	Pearson	log	log	123	-0,23	0,0110	0,05
TNF-α	*	**	Spearman	n	n	60	-0,26	0,0436	
MPO	*	*	Spearman	n	n	131	-0,21	0,0155	
TGF-α	tendence	*	Spearman	n	n	126	-0,15	0,0881	
MMP-9	***	**	Pearson	log	log	128	-0,30	0,0006	0,09

38.tabula. Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (PU) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

LDF PORH m., PU	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais \pm SD	77 \pm 65	104 \pm 61	106 \pm 65	108 \pm 81
Paraugu skaits	36	23	68	7
Būtiski atšķirīgās grupas ($p < 0,05$)	<ED2		>ED0	
Stat.testis grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.			



49.attēls. Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (PU) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

39.tabula. Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (% pret bazālo perfūziju): (I) pētījuma grupās ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs un (II) grupās ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

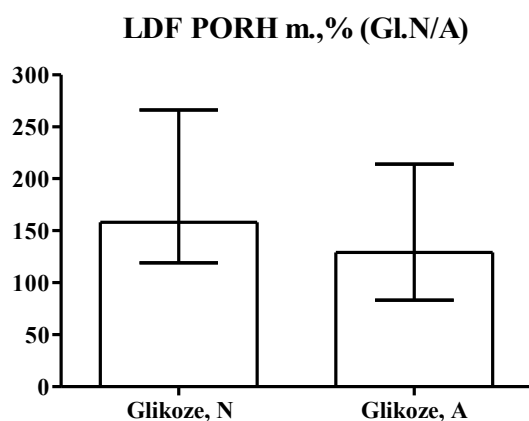
(I)

LDF PORH m., %	Glikoze, N	Glikoze, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	158 (119 – 266)	129 (83 – 214)
Paraugu skaits	63	70
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

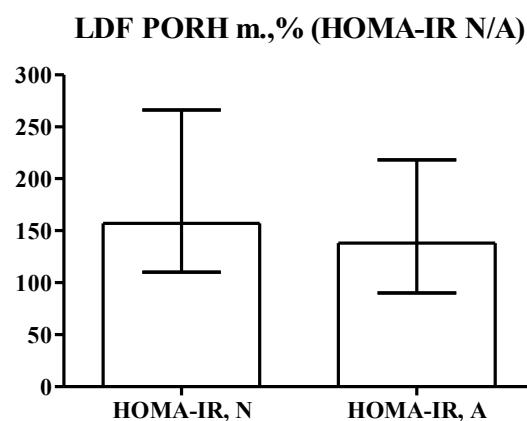
(II)

LDF PORH m., %	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	157 (110 – 266)	138 (90 – 218)
Paraugu skaits	63	70
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

(I)



(II)



50.attēls. Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa perfūzijas pieraksta līknes maksimums (% pret bazālo perfūziju): (I) pētījuma grupās ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs un (II) grupās ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) HOMA indeksu.

40.tabula. Postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa maksimuma korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajām molekulām

	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
LDF PORH m., PU									
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-10	*	**	Spearman	n	n	37	0,35	0,0332	
TGF-α	**	**	Spearman	n	n	99	0,27	0,0072	
LDF PORH m.-baz., PU									
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
TGF-α	*	*	Spearman	n	n	99	0,24	0,0161	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
sICAM-1	*	**	Spearman	n	n	60	-0,26	0,0476	
LDF PORH m., %									
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-8	tendence	*	Spearman	n	n	66	-0,20	0,0995	
MCP-1	tendence	**	Pearson	n	log	31	-0,32	0,0797	0,1
VEGF	*	**	Pearson	log	log	51	-0,32	0,0234	0,1

1.3. Endotēlija atkarīgās vazodilatācijas maksimumu sasniegšanas laiki

Pētījuma grupās endotēlija atkarīgās vazodilatācijas maksimumu sasniegšanas laiki nevienā no testiem būtiski neatšķiras.

Vēlāka maksimumu laiku iestāšanās korelē ar paaugstinātām hemokīna IL-8, enzīma MPO, proinflammatorā citokīna IL-1 aktiviāti kavējošā IL-1ra, fibrinolīzes inhibitora PAI-1 un vaskuloģenēzē iesaistīto TGF α , MMP-9 un VEGF koncentrācijām (41. un 42.tab.).

41.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa otrā maksimuma laika korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

LDI silt.t.2.m., laiks									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
PAI-a	tendence	*	Spearman	n	n	97	0,16	0,1099	
PAI-t	tendence	*	Spearman	n	n	79	0,18	0,0834	
VEGF	*	*	Spearman	n	n	84	0,21	0,0205	

42.tabula. (I) Acetilholīna inducētās vazodilatācijas testa maksimuma laika un (II) postokluzīvās reaktīvās hiperēmijas testa maksimuma laika korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

(I)

LDI ach.t.m., laiks									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-8	tendence	*	Spearman	n	n	90	0,17	0,1011	
MPO	*	*	Spearman	n	n	129	0,25	0,0290	
TGF-α	tendence	*	Spearman	n	n	126	0,16	0,0704	
MMP-9	*	*	Spearman	n	n	128	0,24	0,0370	

(II)

LDF PORH m., laiks									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
MPO	tendence	*	Pearson	log	log	67	0,24	0,0516	0,06
IL-1ra	tendence	*	Spearman	n	n	98	0,17	0,1003	
TGF-α	tendence	*	Spearman	n	n	99	0,17	0,0944	
MMP-9	*	**	Pearson	log	log	69	0,29	0,0172	0,08

1.4. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmais maksimums

Siltuma inducētās vazodilatācijas perfūzijas pieraksta līknes pirmā maksimuma intensitāte (*LDI silt.t.1.m.*), kas raksturo endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitāti, ir augstāka pētījuma grupā ED0, salīdzinot ar grupām ED1, ED2 un ED3 (43.tab. un 51.att.).

Šis rādītājs ir arī augstāks grupā ar normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu HOMA, salīdzinot ar grupu, kurā HOMA indekss ir paaugstināts (44.tab. un 52.att.). Salīdzinot grupas ar normai atbilstošām un paaugstinātām tukšas dūšas insulīna un glikozes koncentrācijām, būtiskas atšķirības endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitātes rādītājam *LDI silt.t.1.m.* netika konstatētas.

LDI silt.t.1.m. sasniegšanas laiks grupās ED0 un ED2 ir vēlāks, salīdzinot ar grupām ED1 un ED3 (48.tab. un 53.att.). *LDI silt.t.1.m.* sasniegšanas laiks ir vēlāks grupās ar normai atbilstošu tukšas dūšas insulīna koncentrāciju un indeksu HOMA, salīdzinot ar grupām, kurās šie rādītāji ir paaugstināti (49.tab. un 54.att.). Grupām, kas izdalītas pēc tukšas dūšas glikozes atbilstības normai, šāda atšķirība netika konstatēta.

Tātad grupā ED0 un grupā ar normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu HOMA endotēlija neatkarīgā vazodilatācija ir intensīvāka un maksimumu sasniedz vēlāk (t.i., turpina pieaugt ilgāk) kā pētījuma grupās ED1, ED3 un grupā ar paaugstinātu insulīna rezistences indeksu.

Pirmā maksimuma intensitātei ir pozitīva korelācija ar IFN γ (tendence – ar IL-4) un ar PAI-1 konformāciju kopējo koncentrāciju (bet ne ar aktīvās formas PAI-1 koncentrāciju).

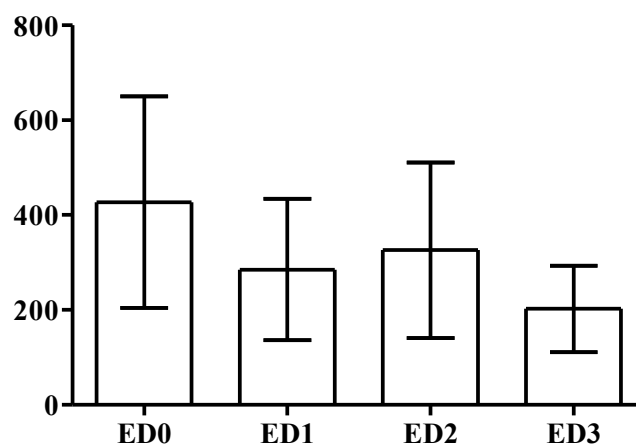
Negatīvas korelācijas – ar iekaisumu sekmējošajiem IL-8, MCP-1, IL-6 un MPO, vaskuloģenēzi sekmējošajiem TGF α , VEGF un MMP-9, kā arī ar leptīnu. Negatīvas korelācijas tendence – ar iekaisumu kavējošo IL-10 (45., 46. un 47.tab.).

Pirmā maksimuma iestāšanās laiks negatīvi korelē ar adhēzijas molekulām sE-selektīnu un sICAM-1, iekaisuma citokīnu TNF α (tendence – arī ar IL-6), vaskuloģenēzi sekmējošajiem VEGF un MMP-9. Negatīvas korelācijas tendences – ar rezistīnu. Turpretī, iekaisumu kavējošajam adiponektīnam ir pozitīvas korelācijas tendence (50.tab.).

43.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmais maksimums (% pret bazālo perfūziju) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

LDI silt.t.1.m., %	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais ± SD	427 ± 223	285 ± 149	326 ± 185	202 ± 91
Paraugu skaits	61	21	80	15
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	>ED1	<ED0	<ED0	<ED0
	>ED2			
	>ED3			
Stat.tests grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.			

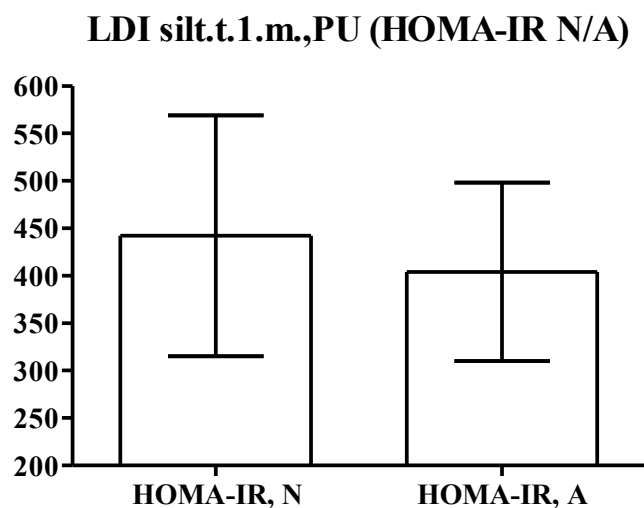
LDI silt.t.1.m., %



51.attēls. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmais maksimums (% pret bazālo perfūziju) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

44.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmais maksimums (PU) pētījuma grupās ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) HOMA indeksu

LDI silt.t.1.m., PU	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Vidējais aritmētiskais \pm SD	442 \pm 127	404 \pm 94
Paraugu skaits	81	74
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Kvadrātsaknes transf.	



52.attēls. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmais maksimums (PU) pētījuma grupās ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) HOMA indeksu.

45.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmā maksimuma (PU) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

LDI silt.t.1.m., PU									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
PAI-t	*	*	Pearson	sqrt	log	79	0,23	0,0375	0,06
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-8	tendence	*	Spearman	n	n	91	-0,19	0,0751	
MCP-1	tendence	*	Spearman	n	n	126	-0,14	0,1070	
IL-6	*	**	Spearman	n	n	60	-0,31	0,0171	
MPO	*	*	Spearman	n	n	131	-0,20	0,0211	
leptīns	*	*	Pearson	log	log	67	-0,24	0,0474	0,06

46.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmā maksimuma (perfūzijas palielinājums virs bazālā līmeņa, PU) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

LDI silt.t.1.m.-baz., PU									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IFN-γ	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	154	0,16	0,0510	
IL-4	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	59	0,23	0,0754	0,05
PAI-t	<i>tendence</i>	*	Pearson	sqrt	log	79	0,20	0,0739	0,04
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-8	*	*	Spearman	n	n	91	-0,22	0,0373	
MCP-1	**	*	Spearman	n	n	126	-0,24	0,0060	
IL-6	*	**	Spearman	n	n	60	-0,26	0,0442	
MPO	**	*	Spearman	n	n	131	-0,25	0,0034	
TGF-α	*	*	Spearman	n	n	126	-0,18	0,0493	
VEGF	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	84	-0,16	0,1453	0,03
MMP-9	*	*	Pearson	log	log	130	-0,17	0,0485	0,03
leptīns	*	**	Pearson	log	log	67	-0,29	0,0191	0,08

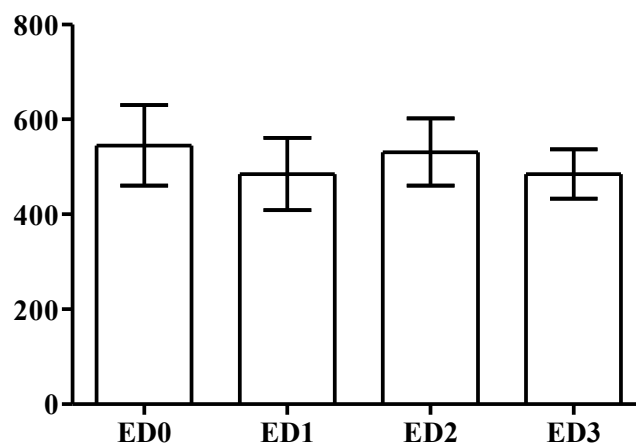
47.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmā maksimuma (% pret bazālo perfūziju) korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

LDI silt.t.1.m., %									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Poziņas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IFN-γ	*	*	Spearman	n	n	154	0,19	0,0215	
IL-4	tendence	*	Pearson	log	log	59	0,23	0,0824	0,05
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-8	*	*	Spearman	n	n	91	-0,25	0,0184	
MCP-1	**	*	Spearman	n	n	126	-0,29	0,0012	
MPO	*	*	Spearman	n	n	131	-0,18	0,0433	
TGF-α	*	*	Spearman	n	n	126	-0,22	0,0114	
VEGF	tendence	*	Pearson	log	log	84	-0,20	0,0646	0,04
MMP-9	**	*	Pearson	log	log	130	-0,23	0,0080	0,05
leptīns	tendence	*	Pearson	log	log	67	-0,19	0,1260	0,04

48.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pirmā maksimuma laiks (s) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

LDI silt.t.1.m., laiks	ED0		ED1		ED2		ED3	
Vidējais aritmētiskais ± SD	545 ± 85		485 ± 76		531 ± 71		485 ± 52	
Paraugu skaits	57		21		80		15	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	>ED1		<ED0		>ED1		<ED0	
	>ED3		<ED2		>ED3		<ED2	
Stat.testis grupu salīdzināšanai	ANOVA							
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.							

LDI silt.t.1.m. laiks, s



53.attēls. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pirmā maksimuma laiks (s) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

49.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pirmā maksimuma laiks (s):
(I) pētījuma grupās ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) insulīna koncentrāciju asinīs tukšā dūšā;
(II) grupās ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) HOMA indeksu.

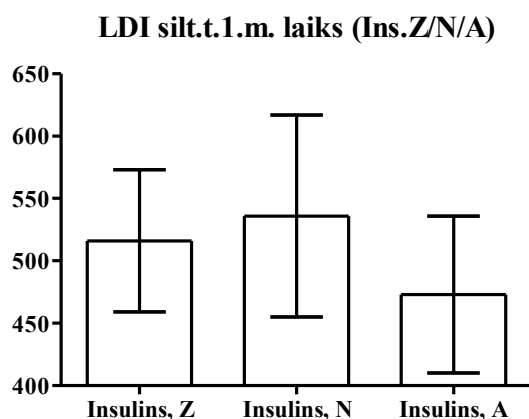
(I)

LDI silt.t.1.m., laiks	Insulīns, Z	Insulīns, N	Insulīns, A
Vidējais aritmētiskais ± SD	516 ± 57	536 ± 81	473 ± 63
Paraugu skaits	8	129	17
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)		>A	<N
Stat.testu grupu salīdzināšanai	ANOVA		
Datu transformācija	Logaritmiskā trans f.		

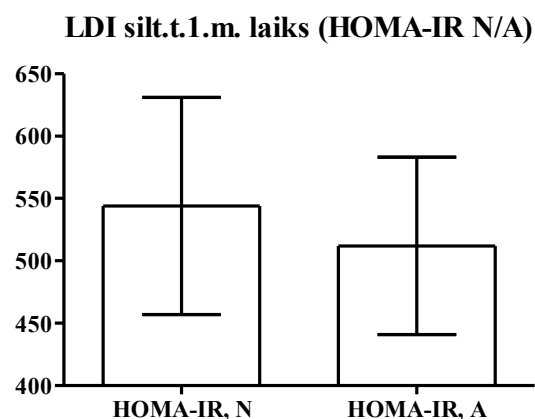
(II)

LDI silt.t.1.m., laiks	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Vidējais aritmētiskais ± SD	544 ± 87	512 ± 71
Paraugu skaits	77	74
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

(I)



(II)



54.attēls. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pirmā maksimuma laiks (s):
(I) pētījuma grupās ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) insulīna koncentrāciju asinīs tukšā dūšā;
(II) grupās ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) HOMA indeksu.

50.tabula. Siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas pieraksta līknes pirmā maksimuma laika korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

LDI silt.t.1.m., laiks									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
adiponektīns	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	162	0,14	0,0813	0,02
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-selektīns	*	*	Pearson	log	n	125	-0,21	0,0210	0,04
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	146	-0,19	0,0215	
IL-6	<i>tendence</i>	**	Spearman	n	n	60	-0,26	0,0545	
TNF-α	**	**	Spearman	n	n	60	-0,34	0,0095	
IL-10	<i>tendence</i>	**	Spearman	n	n	58	-0,26	0,0505	
VEGF	*	**	Pearson	log	log	84	-0,29	0,0144	0,08
MMP-9	*	*	Pearson	log	log	130	-0,18	0,0467	0,03
rezistīns	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	98	-0,15	0,1291	0,02

2. Endotēlija funkcijas raksturojošo molekulu seruma koncentrācijas

2.1. Iekaisuma reakcijas stimulējošie faktori

Adhēzijas molekulas

Grupā ED0 ir zemākas adhēzijas molekulu koncentrācijas serumā, salīdzinot ar grupām ED2 un ED3, bet nav būtiskas atšķirības, salīdzinot ar grupu ED1. Grupā ED2 ir būtiski paaugstināta sE-selektīna koncentrācija, salīdzinot ar grupu ED1. ED3 grupā sE-selektīna un sVCAM-1 koncentrācijas ir augstākas kā visās trīs salīdzināmajās grupās (ED0, ED1 un ED2). ED3 grupas sICAM-1 koncentrācija ir būtiski augstāka kā grupām ED0 un ED1, bet ne ED2 (51.tab. un 55.att.).

Kontroles grupā (ED0) sievietēm ir zemāks sICAM-1 līmenis, salīdzinot ar kontroles grupas vīriešiem (52.tab. un 56.att.). Citās grupās šādu atšķirību nav. sVCAM-1 un sE-selektīna koncentrācijas sievietēm un vīriešiem apakšgrupās būtiski neatšķiras.

sE-selektīna seruma koncentrācija ir zemāka grupā ar normai atbilstošu tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs, grupā ar normai atbilstošu insulīna koncentrāciju asinīs un grupā ar normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu HOMA, salīdzinot ar grupām, kurās šie rādītāji ir paaugstināti (53.tab. un 57.att.).

sICAM-1 koncentrācija ir zemāka grupā ar normai atbilstošu tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs, salīdzinot ar grupu, kurā šis rādītājs pārsniedz normu (54.tab. un 58.att.). Grupās, kas izdalītas pēc glikozes un HOMA indeksa atbilstības normai, būtiskas sICAM koncentrācijas atšķirības netika konstatētas.

sE-selektīna un sICAM-1 koncentrācijām serumā ir pozitīva korelācija ar ādas temperatūru, bet sVCAM-1 – ar bazālo perfūziju, kas noteikta ar LDF.

sE-selektīns negatīvi korelē ar acetilholīna inducēto, bet sICAM-1 – ar siltuma un postokluzīvās cērpjošās asinsplūsmas inducēto endotēlija atkarīgo vazodilatāciju.

Gan sE-selektīns, gan sICAM-1 negatīvi korelē ar siltuma inducētās vazodilatācijas pirmo pīķi – endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitāti (55.tab.).

Adhēzijas molekulu sE-selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1 koncentrācijas pozitīvi korelē viena ar otru, kā arī ar:

- 1) hemokīnu IL-8 un MCP-1 koncentrācijām;
- 2) proinflammatoro faktoru IL-6 (sICAM-1 korelācija un sE-selektīnam – tendence), TNF α (sICAM-1 un sVCAM-1) un CRP (sE-selektīns un sICAM-1) koncentrācijām;
- 3) MPO koncentrāciju (sE-selektīnam korelācija un sICAM-1 – tendence);
- 4) iekaisumu kavējošā citokīna IL-10 koncentrāciju;
- 5) fibrinolīzes inhibitora PAI-1 koncentrāciju.

sICAM-1 un IL-1ra koncentrācijām ir savstarpējas pozitīvas korelācijas tendence, bet sVCAM-1 un IL-1ra – negatīvas korelācijas tendence. sE-selektīna un adiponektīna koncentrācijām ir pozitīva korelācija.

sE-selektīna un MMP-9 koncentrācijām ir pozitīva korelācija, bet sVCAM-1 un MMP-9 – negatīva.

sICAM-1 un VEGF koncentrācijām ir pozitīva korelācija, bet sVCAM-1 un TGF α – negatīva (56., 57. un 58.tab.).

51.tabula. Adhēzijas molekulu sE-Selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1 seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

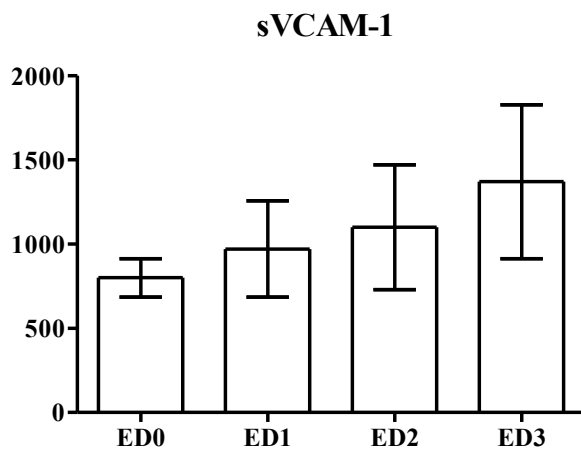
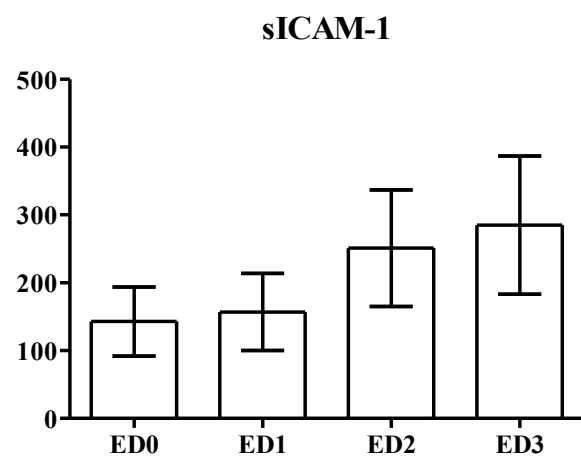
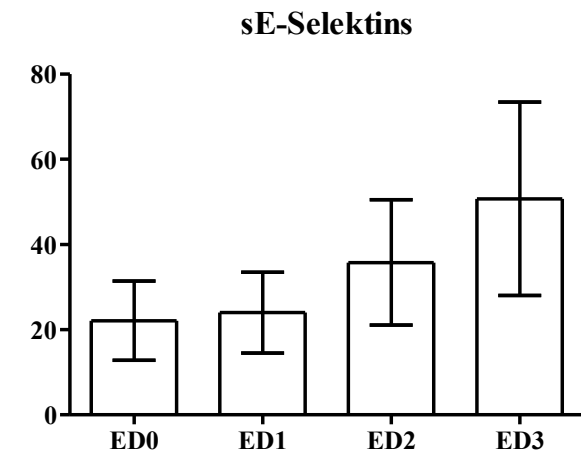
sE-selektīns	ED0		ED1		ED2		ED3	
Vidējais aritmētiskais ± SD	22,1 ± 9,3		24,0 ± 9,5		35,8 ± 14,7		50,7 ± 22,7	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)					>ED0		>ED0	
		<ED2		<ED2	>ED1		>ED1	
		<ED3		<ED3		<ED3	>ED2	

sICAM-1	ED0		ED1		ED2		ED3	
Vidējais aritmētiskais ± SD	142,9 ± 51,4		157,1 ± 57,1		251,4 ± 85,7		285,7 ± 102,9	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)					>ED0		>ED0	
		<ED2					>ED1	
		<ED3		<ED3				

sVCAM-1	ED0		ED1		ED2		ED3	
Vidējais aritmētiskais ± SD	800 ± 114		971 ± 286		1100 ± 371		1371 ± 457	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)					>ED0		>ED0	
		<ED2					>ED1	
		<ED3		<ED3		<ED3	>ED2	

Paraugu skaits grupās	ED0	ED1	ED2	ED3
	18	26	34	20

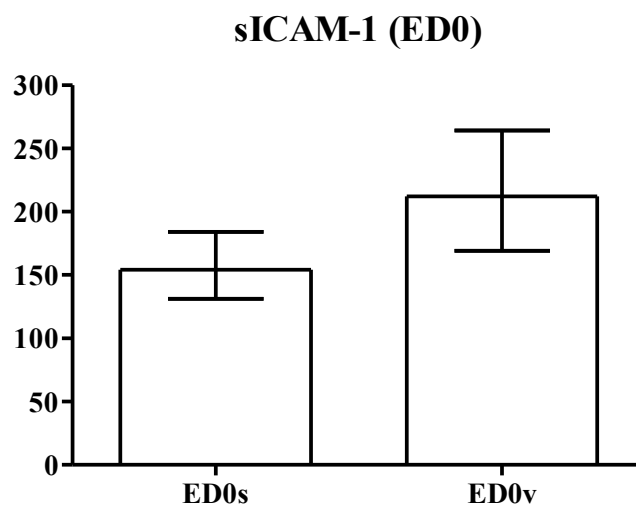
Stat.testu grupu salīdzināšanai	ANOVA
Datu transformācija	Netransformēti dati



55.attēls. Adhēzijas molekulu sE-Selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1 seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

52.tabula. sICAM-1 seruma koncentrācijas (ng/ml) ED0 sieviešu un vīriešu apakšgrupās (ED0s un ED0v).

sICAM-1	ED0s	ED0v
Vidējais aritmētiskais \pm SD	176,5 \pm 84,6	230,0 \pm 96,9
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	154,0 (131,0 – 184,9)	212,1 (168,6 – 263,5)
Paraugu skaits	38	29
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	



56.attēls. sICAM-1 seruma koncentrācijas (ng/ml) ED0 sieviešu un vīriešu apakšgrupās (ED0s un ED0v).

53.tabula. sE-Selektīna seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(III) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

(I)

sE-selektīns	Glikoze, N	Glikoze, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	20,5 (14,8 – 29,0)	24,3 (18,1 – 37,5)
Paraugu skaits	89	72
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

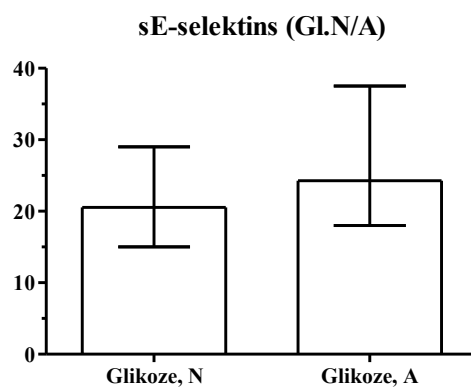
(II)

sE-selektīns	Insulīns, Z	Insulīns, N	Insulīns, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	19,0 (14,4 – 29,0)	21,3 (16,0 – 31,9)	30,3 (24,3 – 39,3)
Paraugu skaits	10	136	14
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)			>Z
	<A	<A	>N
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests		
Datu transformācija	Netransformēti dati		

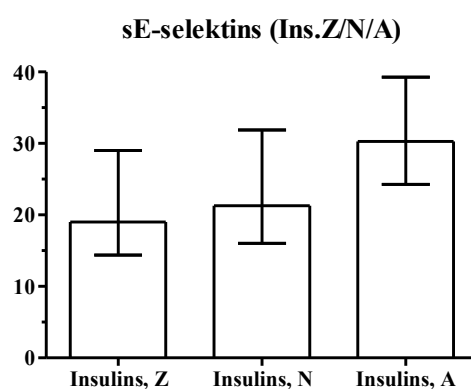
(III)

sE-selektīns	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	20,0 (15,5 – 27,5)	27,5 (19,0 – 37,8)
Paraugu skaits	90	69
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

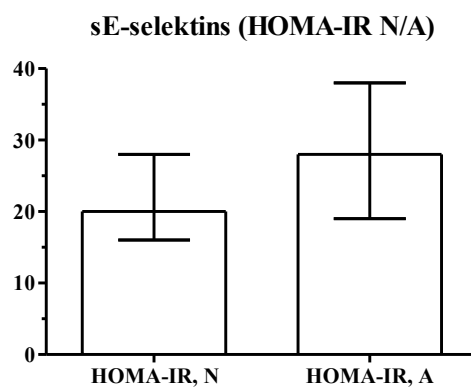
(I)



(II)



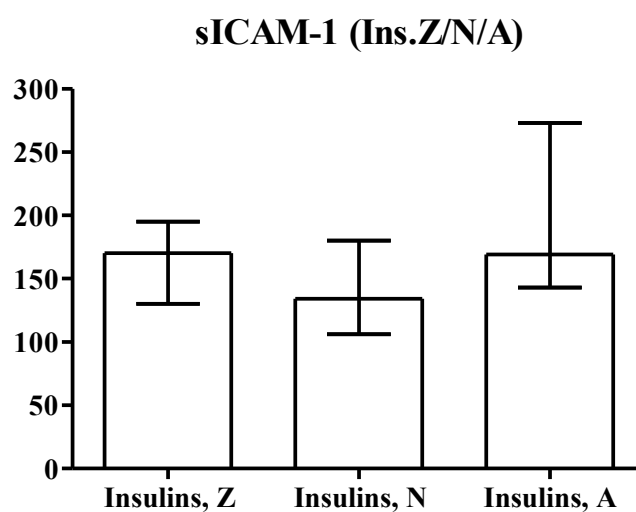
(III)



57.attēls. sE-Selektīna seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(III) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

54.tabula. sICAM-1 seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs.

sICAM	Insulīns, Z	Insulīns, N	Insulīns, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	170,3 (129,6 – 195,8)	134,3 (106,6 – 180,5)	169,8 (143,6 – 273,5)
Paraugu skaits	10	136	14
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)			
		<A	>N
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests		
Datu transformācija	Netransformēti dati		



58.attēls. sICAM-1 seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs.

55.tabula. sE-selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1 seruma koncentrāciju korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
sE-selektīns									
Poziīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.baz., PU	tendence	*	Pearson	log	log	123	0,15	0,0934	0,02
ādas temp.	*	*	Spearman	n	n	128	0,21	0,0188	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	log	sqrt	123	-0,16	0,0862	0,02
LDI ach.t.m., %	*	*	Pearson	log	log	123	-0,23	0,0110	0,05
LDI silt.t.2.m., laiks	tendence	*	Spearman	n	n	125	-0,15	0,0971	
LDI silt.t.1.m., laiks	**	**	Pearson	log	log	125	-0,26	0,0030	0,07
sICAM-1									
Poziīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
ādas temp.	**	*	Spearman	n	n	151	0,22	0,0077	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m., %	tendence	*	Spearman	n	n	146	-0,12	0,1343	
LDF PORH m.-baz., PU	*	**	Spearman	n	n	60	-0,26	0,0476	
LDI silt.t.1.m., laiks	*	*	Spearman	n	n	146	-0,19	0,0215	
sVCAM-1									
Poziīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDF PORH baz., PU	*	*	Pearson	log	log	109	0,19	0,0481	0,04

56.tabula. sE-selektīna seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

sE-selektīns									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sICAM-1	***	**	Spearman	n	n	166	0,37	P<0.0001	
sVCAM-1	*	*	Pearson	log	log	166	0,19	0,0133	0,04
IL-8	tendence	*	Spearman	n	n	61	0,23	0,0684	
MCP-1	tendence	*	Pearson	log	n	48	0,25	0,0933	0,06
CRP	***	**	Pearson	log	log	98	0,33	0,0009	0,11
IL-6	tendence	*	Spearman	n	n	49	0,24	0,0938	
MPO	*	**	Pearson	log	log	77	0,27	0,0157	0,08
IL-10	tendence	*	Pearson	log	log	65	0,24	0,0562	0,06
IL-4	tendence	*	Pearson	log	log	60	0,21	0,1093	0,04
PAI-a	**	**	Pearson	log	log	113	0,30	0,0013	0,09
PAI-t	***	**	Pearson	log	sqrt	109	0,37	P<0.0001	0,14
MMP-9	**	*	Pearson	log	log	146	0,23	0,0049	0,05
leptīns	tendence	*	Pearson	log	log	71	0,19	0,1074	0,04
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
adiponektīns	**	*	Pearson	log	log	160	-0,25	0,0015	0,06

57.tabula. sICAM-1 seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

sICAM-1									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	***	**	Spearman	n	n	166	0,37	P<0.0001	
sVCAM-1	***	**	Spearman	n	n	166	0,34	P<0.0001	
IL-8	**	**	Spearman	n	n	66	0,32	0,0090	
MCP-1	*	*	Spearman	n	n	152	0,17	0,0418	
CRP	**	**	Spearman	n	n	98	0,26	0,0085	
IL-6	**	*	Spearman	n	n	102	0,25	0,0099	
TNF- α	*	*	Spearman	n	n	138	0,19	0,0292	
MPO	tendence	*	Spearman	n	n	72	0,20	0,0955	
IL-1ra	tendence	*	Spearman	n	n	101	0,18	0,0745	
IL-10	*	*	Spearman	n	n	102	0,24	0,0133	
IFN- γ	*	**	Spearman	n	n	65	0,27	0,0272	
PAI-a	**	**	Spearman	n	n	68	0,37	0,0022	
PAI-t	**	**	Spearman	n	n	109	0,28	0,0030	
VEGF	*	*	Spearman	n	n	102	0,20	0,0395	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
rezistīns	tendence	*	Spearman	n	n	114	-0,16	0,0840	

58.tabula. sVCAM-1 seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

sVCAM-1									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	*	*	Pearson	log	log	166	0,19	0,0133	0,04
sICAM-1	***	**	Spearman	n	n	166	0,34	P<0.0001	
IL-8	tendence	*	Spearman	n	n	61	0,24	0,0580	
MCP-1	**	**	Pearson	log	sqrt	61	0,37	0,0034	0,14
TNF-α	*	*	Spearman	n	n	138	0,21	0,0136	
IL-10	*	**	Spearman	n	n	28	0,39	0,0397	
PAI-a	tendence	**	Pearson	log	log	17	0,38	0,1315	0,15
PAI-t	*	*	Pearson	log	sqrt	109	0,24	0,0117	0,06
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-1ra	tendence	*	Spearman	n	n	121	-0,18	0,0517	
IL-2	tendence	*	Spearman	n	n	61	-0,23	0,0743	
TGF-α	*	*	Spearman	n	n	122	-0,21	0,0180	
MMP-9	*	**	Pearson	log	log	49	-0,36	0,0119	0,13

Hemokīni

Hemokīnu IL-8 un MCP-1 koncentrācijas serumā grupai ED3 ir būtiski augstākas, salīdzinot ar visām pārējām ED grupām (ED0, ED1 un ED2). Būtiski atšķiras arī ED0 un ED2 grupas: ED2 grupai šie rādītāji ir augstāki (59. un 62.tab., 59. un 60.att.). Hemokīnu koncentrācijām serumā nav būtisku atšķirību, salīdzinot grupas, kas izdalītas pēc tukšas dūšas glikozes un insulīna seruma koncentrāciju, kā arī pēc insulīna rezistences indeksa HOMA atbilstības normai.

IL-8 koncentrācija pozitīvi korelē ar ādas temperatūru, MCP-1 – ar bazālo perfūziju, kas noteikta pirms siltuma inducētās vazodilatācijas testa. Gan IL-8, gan MCP-1 ir pozitīvas korelācijas tendences ar LDF noteikto bazālo perfūziju.

IL-8 ir pozitīvas korelācijas tendence ar acetilholīna inducētās vazodilatācijas maksimuma iestāšanās laiku (t.i., augstāka IL-8 koncentrācija atbilst vēlākam vazodilatācijas maksimumam).

IL-8 un MCP-1 koncentrācijas negatīvi korelē ar siltuma inducēto vazodilatācijas intensitāti – gan endotēlija atkarīgo (otrais perfūzijas līknes pīķis), gan endotēlija neatkarīgo (pirmais perfūzijas līknes pīķis). Negatīvu korelāciju tendences abu hemokīnu koncentrācijām ir arī ar postokluzīvās cērpjošās asinsplūsmas inducētās vazodilatācijas intensitāti (60. un 63.tab.).

IL-8 un MCP-1 koncentrācijām ir pozitīvas korelācijas ar:

- 1) adhēzijas molekulu sICAM-1, sVCAM-1 un sE-selektīna (tendences) koncentrācijām;
- 2) proinflammatorā citokīna TNF α koncentrāciju,
- 3) PAI-1 koncentrāciju (MCP-1 korelē ar PAI-1 kopējo koncentrāciju, bet IL-8 korelē ar PAI-1 aktīvo formu un MCP-1 ir šādas korelācijas tendence);
- 4) MMP-9 koncentrāciju.

Gan IL-8, gan MCP-1 koncentrācijai ir negatīva korelācija ar adiponektīna koncentrāciju.

Pretēji ir abu apskatīto hemokīnu korelāciju virzieni ar:

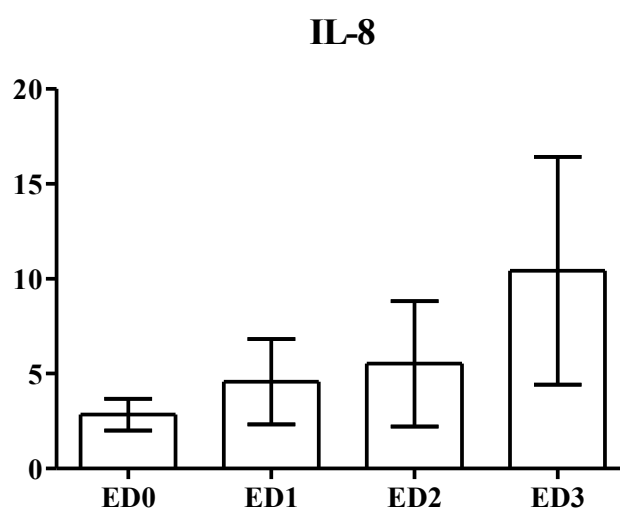
- 1) iekaisumu kavējošo IL-10 (IL-8 koncentrācija ar IL-10 korelē pozitīvi, bet MCP-1 ar IL-10 ir negatīvas korelācijas tendence);
- 2) augšanas faktoriem TGF α un VEGF (IL-8 ir pozitīvas korelācijas ar abiem augšanas faktoriem, bet MCP-1 ir negatīva korelācija ar VEGF);
- 3) IL-4 koncentrāciju (IL-8 un IL-4 korelē negatīvi, bet MCP-1 un IL-4 ir pozitīvas korelācijas tendence).

IL-8 (bet ne MCP-1) pozitīvi korelē ar MPO, IL-6 un IFN γ .

MCP-1 (bet ne IL-8) ir pozitīvu korelāciju tendences ar CRP un leptīnu un negatīvas korelācijas tendence ar rezistīnu (61. un 64.tab.).

59. tabula. IL-8 seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

IL-8	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais ± SD	2,84 ± 0,83	4,57 ± 2,25	5,52 ± 3,31	10,43 ± 5,98
Paraugu skaits	18	26	34	20
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)			>ED0	>ED0
	<ED2			>ED1
	<ED3	<ED3	<ED3	>ED2
Stat.testi grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



59.attēls. IL-8 seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

60.tabula. IL-8 seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

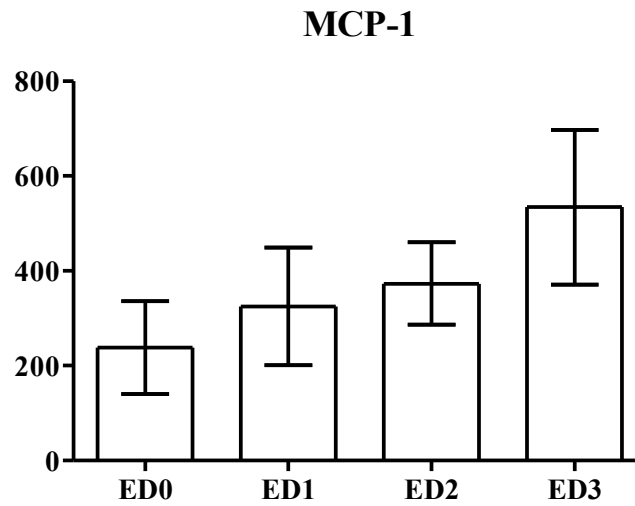
IL-8								
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācija s analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
LDF PORH baz., PU	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	66	0,23	0,0617
ādas temp.	*	*	Spearman	n	n	92	0,22	0,0323
LDI ach.t.m., laiks	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	90	0,17	0,1011
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.2.m., PU	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	91	-0,20	0,0553
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	*	*	Spearman	n	n	91	-0,24	0,0246
LDI silt.t.2.m., %	*	*	Spearman	n	n	91	-0,25	0,0177
LDF PORH m., %	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	66	-0,20	0,0995
LDI silt.t.1.m., PU	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	91	-0,19	0,0751
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	*	*	Spearman	n	n	91	-0,22	0,0373
LDI silt.t.1.m., %	*	*	Spearman	n	n	91	-0,25	0,0184

61.tabula. IL-8 seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

IL-8								
IL-8	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
sE-Selektīns	tendence	*	Spearman	n	n	61	0,23	0,0684
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	125	0,18	0,0405
sVCAM-1	tendence	*	Spearman	n	n	61	0,24	0,0580
IL-6	***	**	Spearman	n	n	134	0,62	P<0.0001
TNF-α	***	**	Spearman	n	n	131	0,42	P<0.0001
MPO	*	*	Spearman	n	n	109	0,23	0,0161
IL-1ra	**	*	Spearman	n	n	134	0,24	0,0046
IL-10	***	**	Spearman	n	n	134	0,40	P<0.0001
IFN-γ	***	**	Spearman	n	n	132	0,63	P<0.0001
endotēlīns	tendence	**	Spearman	n	n	39	0,28	0,0811
PAI-a	*	**	Spearman	n	n	39	0,33	0,0404
TGF-α	***	**	Spearman	n	n	133	0,42	P<0.0001
VEGF	***	**	Spearman	n	n	130	0,44	P<0.0001
MMP-9	*	*	Spearman	n	n	75	0,25	0,0334
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
adiponektīns	*	*	Spearman	n	n	129	-0,18	0,0467
IL-4	*	***	Spearman	n	n	7	-0,84	0,0238

62.tabula. MCP-1 seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

MCP-1	ED0		ED1		ED2		ED3	
Vidējais aritmētiskais \pm SD	238 \pm 98		325 \pm 124		373 \pm 87		534 \pm 163	
Paraugu skaits	18		26		34		20	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)					>ED0		>ED0	
		<ED2					>ED1	
		<ED3		<ED3		<ED3	>ED2	
Stat.testis grupu salīdzināšanai	ANOVA							
Datu transformācija	Netransformēti dati							



60.attēls.MCP-1 seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

63.tabula. MCP-1 seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

MCP-1									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācija s analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.baz., PU	*	*	Spearman	n	n	126	0,20	0,0267	0,06
LDF PORH baz., PU	tendence	**	Pearson	n	log	31	0,26	0,1505	0,07
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	tendence	*	Spearman	n	n	126	-0,15	0,0960	
LDI silt.t.2.m., %	**	*	Spearman	n	n	126	-0,25	0,0049	
LDF PORH m., %	tendence	**	Pearson	n	log	31	-0,32	0,0797	0,1
LDI silt.t.1.m., PU	tendence	*	Spearman	n	n	126	-0,14	0,1070	
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	**	*	Spearman	n	n	126	-0,24	0,0060	
LDI silt.t.1.m., %	**	*	Spearman	n	n	126	-0,29	0,0012	

64.tabula. MCP-1 seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

MCP-1									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	tendence	*	Pearson	n	log	48	0,25	0,0933	0,06
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	196	0,16	0,0215	
sVCAM-1	**	**	Pearson	sqrt	log	61	0,37	0,0034	0,14
CRP	tendence	*	Pearson	log	log	110	0,15	0,1121	0,02
TNF-α	**	*	Spearman	n	n	188	0,19	0,0074	
IL-4	tendence	**	Pearson	n	log	7	0,63	0,1311	0,39
PAI-a	tendence	*	Pearson	log	log	138	0,15	0,0790	0,02
PAI-t	*	**	Pearson	log	log	35	0,37	0,0308	0,13
TGF-α	tendence	*	Spearman	n	n	170	0,14	0,0632	
MMP-9	*	**	Spearman	n	n	40	0,35	0,0271	
leptīns	tendence	*	Spearman	n	n	65	0,21	0,0971	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
adiponektīns	*	**	Pearson	n	log	70	-0,28	0,0168	0,08
IL-10	tendence	*	Pearson	sqrt	log	73	-0,19	0,1163	0,03
VEGF	*	**	Pearson	log	log	40	-0,33	0,0374	0,11
rezistīns	tendence	*	Spearman	n	n	117	-0,16	0,0864	

Iekaisuma reakcijas aktivējošie (proinflammatorie) faktori

CRP un TNF α seruma koncentrācijas grupās ED1, ED2 un ED3 ir būtiski augstākas, salīdzinot ar kontroles grupu ED0, bet, salīdzinot savstarpēji grupas ED1, ED2 un ED3, šie rādītāji statistiski būtiski ($p < 0,05$) neatšķiras (65. un 73.tab., 61. un 65.att.).

TNF α seruma koncentrācija ED1 grupā vīriešiem ir augstāka kā sievietēm (74.tab. un 66.att.); citās ED grupās šādu atšķirību nav.

CRP seruma koncentrācija ir zemāka arī grupā ar normai atbilstošu tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs, grupā ar normai atbilstošu insulīna koncentrāciju asinīs un grupā ar normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu HOMA, salīdzinot ar grupām, kurās šie rādītāji ir paaugstināti (66.tab. un 62.att.).

IL-1 koncentrācijai serumā nav būtisku atšķirību nevienā no pētījumā veiktajiem grupu salīdzinājumiem.

IL-6 koncentrācija serumā grupai ED3 ir būtiski augstāka, salīdzinot ar visām pārējām ED grupām (ED0, ED1 un ED2). ED2 grupai IL-6 koncentrācija ir būtiski augstāka, salīdzinot ar kontroles grupu (ED0), bet ne ED1. Atšķirība starp grupām ED1 un ED0 nav statistiski būtiska (69.tab. un 63.att.).

IL-6 koncentrācija grupā ar normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu HOMA ir zemāka kā grupā, kur insulīna rezistences indekss paaugstināts (70.tab. un 64.att.).

TNF α koncentrācija pozitīvi korelē ar ādas temperatūru, un arī IL-1 un IL-6 ir šādas korelācijas tendences. IL-6 un TNF α koncentrācijām ir tendences korelēt ar bazālās perfūzijas intensitāti.

TNF α koncentrācijai ir negatīva korelācija ($r = -0,26$; $p = 0,0436$) ar acetilholīna inducētās vazodilatācijas intensitāti, turpretī IL-1 koncentrācijai ir pozitīvas korelācijas tendence ar šo endotēlija atkarīgās vazodilatācijas rādītāju. IL-6 un TNF α koncentrācijām ir tendences negatīvi korelēt ar siltuma inducētās endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitāti (LDI silt.t.2.m.).

IL-6 negatīvi korelē ar endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitāti (LDI silt.1.m.).

IL-6 un TNF α koncentrāciju paaugstināšanās ir saistīta ar ātrāku pirmā perfūzijas maksimuma iestāšanos siltuma inducētās vazodilatācijas testa laikā (68., 71., un 75.tab.).

CRP koncentrācijai serumā netika konstatētas būtiskas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

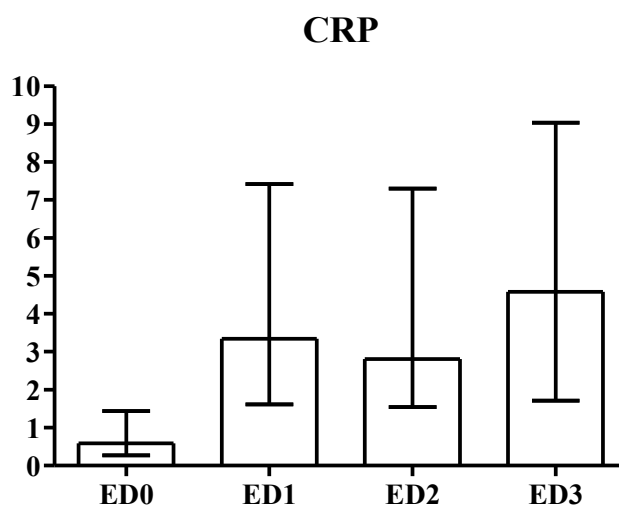
Proinflammatoro faktoru CRP, IL-1, IL-6 un TNF α koncentrācijas pozitīvi korelē ar IL-1ra koncentrāciju. CRP, IL-6 un TNF α (bet ne IL-1) koncentrācijas pozitīvi korelē savstarpēji viena ar otru, kā arī ar:

- 1) adhēzijas molekulas sICAM-1 koncentrāciju (CRP korelē arī sE-selektīnu un IL-6 ir šādas korelācijas tendence; TNF α korelē arī ar sVCAM-1);
- 2) MPO koncentrāciju;
- 3) iekaisumu kavējošo faktoru IL-1ra un IL-10 koncentrācijām;
- 4) PAI-1 gan aktīvās formas, gan aktīvās un neaktīvās formas kopējo koncentrāciju;
- 5) asinsvadu remodelācijā un vaskuloģenēzē iesaistītajiem VEGF un MMP-9;

CRP, IL-6 un TNF α koncentrācijas negatīvi korelē ar adiponektīna koncentrāciju. IL-6 un TNF α pozitīvi korelē ar hemokīna IL-8 koncentrāciju, TNF α – arī ar MCP-1. IL-1 un IL-6 pozitīvi korelē ar IL-2 un IL-4 koncentrācijām. IL-1, IL-6 un TNF α koncentrācijām ir negatīvas korelācijas ar IFN γ un TGF α . IL-1 (pretēji IL-6 un TNF α), korelē negatīvi ar CRP, MPO, PAI-1 un MMP-9 (67., 68. 72. un 76.tab.).

65.tabula. CRP seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

CRP	ED0		ED1		ED2		ED3	
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	0,59 (0,27 – 1,44)		3,35 (1,61 – 7,42)		2,81 (1,55 – 7,3)		4,58 (1,71 – 9,04)	
Paraugu skaits	20		20		70		10	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)		<ED1	>ED0		>ED0		>ED0	
		<ED2						
		<ED3						
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests							
Datu transformācija	Netransformēti dati							



61.attēls. CRP seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

- 66.tabula. CRP seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(III) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

(I)

CRP	Glikoze, N	Glikoze, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	1,6 (0,7 – 4,8)	2,8 (1,6 – 7,3)
Paraugu skaits	49	71
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

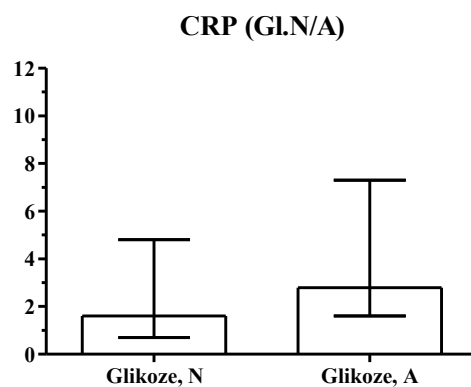
(II)

CRP	Insulīns, Z	Insulīns, N	Insulīns, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	1,4 (0,4 – 1,8)	2,3 (1,1 – 6,3)	6,2 (4,9 – 12,1)
Paraugu skaits	6	105	9
Būtiski atšķirīgās grupas ($p < 0,05$)			
		<A	>N
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests		
Datu transformācija	Netransformēti dati		

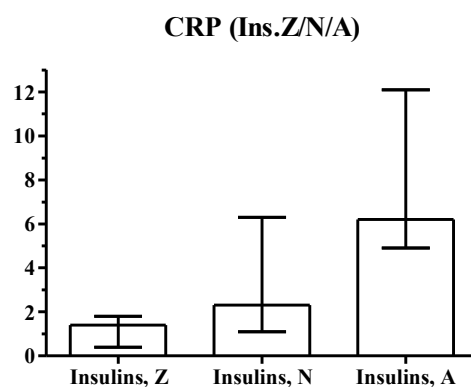
(III)

CRP	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	1,5 (0,7 – 3,2)	3,6 (2,0 – 8,2)
Paraugu skaits	54	66
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

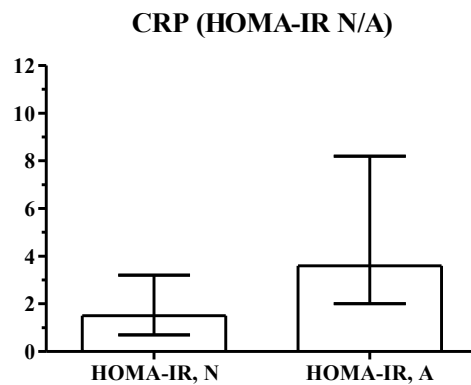
(I)



(II)



(III)



62.attēls. CRP seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(III) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

67.tabula. CRP seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

CRP									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	***	**	Pearson	log	log	98	0,33	0,0009	0,11
sICAM-1	**	**	Spearman	n	n	103	0,31	0,0013	
MCP-1	tendence	*	Pearson	log	log	110	0,15	0,1121	0,02
IL-6	**	**	Spearman	n	n	81	0,29	0,0096	
TNF-α	*	*	Spearman	n	n	107	0,22	0,0222	
MPO	***	**	Pearson	log	log	74	0,38	0,0009	0,14
IL-1ra	*	*	Spearman	n	n	90	0,21	0,0488	
IL-10	*	**	Spearman	n	n	28	0,41	0,0317	
PAI-a	***	**	Pearson	log	log	118	0,44	P<0.0001	0,2
PAI-t	***	**	Pearson	log	sqrt	108	0,39	P<0.0001	0,15
VEGF	tendence	**	Pearson	log	log	28	0,30	0,1224	0,09
MMP-9	*	**	Pearson	log	log	90	0,27	0,0103	0,07
leptīns	***	**	Pearson	log	log	68	0,45	0,0001	0,2
rezistīns	tendence	*	Pearson	log	log	119	0,14	0,1375	0,02
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-1α	**	**	Spearman	n	n	72	-0,31	0,0071	
adiponektīns	***	**	Pearson	log	log	114	-0,38	P<0.0001	0,14
IL-2	*		Spearman	n	n	67	-0,26	0,0325	
IFN-γ	tendence	**	Spearman	n	n	17	-0,42	0,0967	

68.tabula. IL-1 α seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem un pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

IL-1 α								
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācija s analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p

Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)

ādas temp.	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	62	0,22	0,0793
LDI ach.t.m.-baz., PU	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	58	0,23	0,0769
LDI ach.t.m., %	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	58	0,22	0,0957

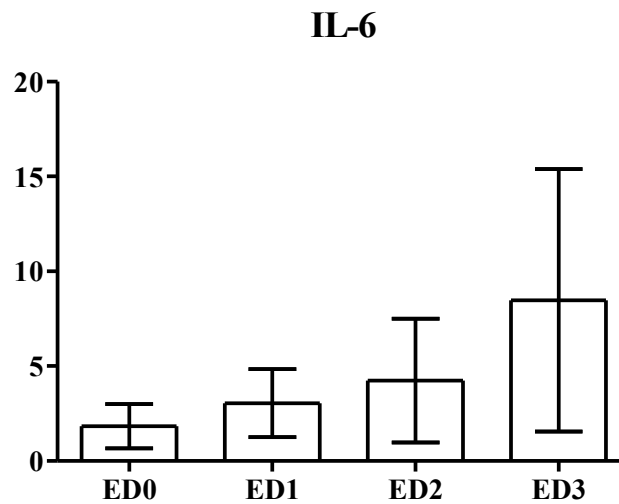
IL-6	**	**	Spearman	n	n	77	0,29	0,0098
IL-1ra	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	57	0,21	0,1086
IL-2	***	**	Spearman	n	n	75	0,40	0,0004
IFN- γ	***	**	Spearman	n	n	74	0,43	0,0001
IL-4	***	**	Spearman	n	n	73	0,64	P<0.0001
TGF- α	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	59	0,22	0,0919

Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)

CRP	**	**	Spearman	n	n	72	-0,31	0,0071
MPO	*	**	Spearman	n	n	60	-0,29	0,0247
PAI-t	*	**	Spearman	n	n	22	-0,44	0,0430
MMP-9	*	*	Spearman	n	n	66	-0,25	0,0399

69.tabula. IL-6 seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

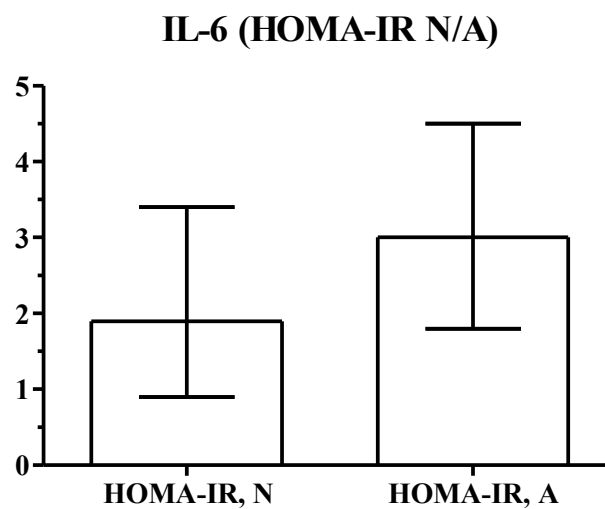
IL-6	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais \pm SD	1,84 \pm 1,17	3,05 \pm 1,79	4,24 \pm 3,26	8,47 \pm 6,92
Paraugu skaits	18	26	34	20
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)			>ED0	>ED0
	<ED2			>ED1
	<ED3	<ED3	<ED3	>ED2
Stat.testi grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



63.attēls. IL-6 seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

70.tabula. IL-6 seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

IL-6	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	1,9 (0,9 – 3,4)	3,0 (1,8 – 4,5)
Paraugu skaits	46	42
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	



64.attēls. IL-6 seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

71.tabula. IL-6 seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

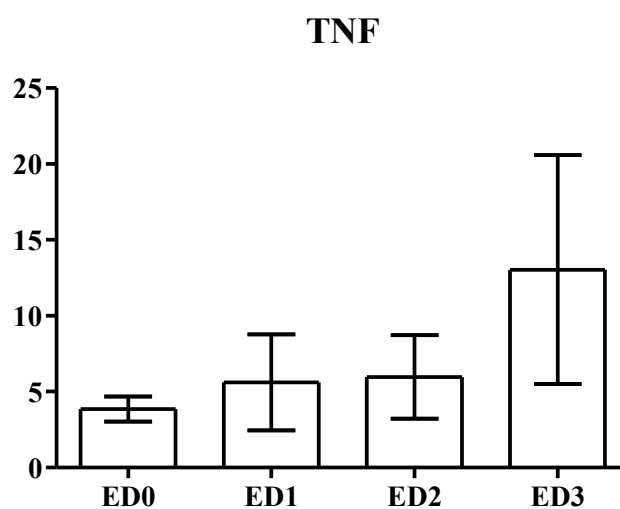
IL-6								
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācija s analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p
Poitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un poitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.baz., PU	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	60	0,23	0,0778
ādas temp.	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	128	0,13	0,1294
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.2.m., PU	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	60	-0,22	0,0925
LDI silt.t.1.m., PU	*	**	Spearman	n	n	60	-0,31	0,0171
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	*	**	Spearman	n	n	60	-0,26	0,0442
LDI silt.t.1.m., laiks	<i>tendence</i>	**	Spearman	n	n	60	-0,26	0,0545

72.tabula. IL-6 seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

IL-6								
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
sE-Selektīns	tendence	*	Spearman	n	n	49	0,24	0,0938
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	154	0,19	0,0156
IL-8	***	**	Spearman	n	n	134	0,62	P<0.0001
CRP	**	**	Spearman	n	n	81	0,29	0,0096
IL-1 α	**	**	Spearman	n	n	77	0,29	0,0098
TNF- α	***	**	Spearman	n	n	168	0,28	0,0002
MPO	*	*	Spearman	n	n	137	0,18	0,0363
IL-1ra	***	**	Spearman	n	n	169	0,28	0,0002
IL-10	***	**	Spearman	n	n	171	0,40	P<0.0001
IL-2	***	**	Spearman	n	n	55	0,55	P<0.0001
IFN- γ	***	**	Spearman	n	n	164	0,60	P<0.0001
IL-4	**	**	Spearman	n	n	54	0,36	0,0079
endotēlīns	**	**	Spearman	n	n	52	0,44	0,0010
PAI-a	*	*	Spearman	n	n	87	0,24	0,0272
PAI-t	**	**	Spearman	n	n	23	0,53	0,0093
TGF- α	***	**	Spearman	n	n	170	0,40	P<0.0001
VEGF	***	**	Spearman	n	n	167	0,42	P<0.0001
MMP-9	**	**	Spearman	n	n	79	0,33	0,0029
leptīns	*	**	Spearman	n	n	75	0,29	0,0103
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
adiponektīns	*	*	Spearman	n	n	165	-0,16	0,0401

73.tabula. TNF α seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

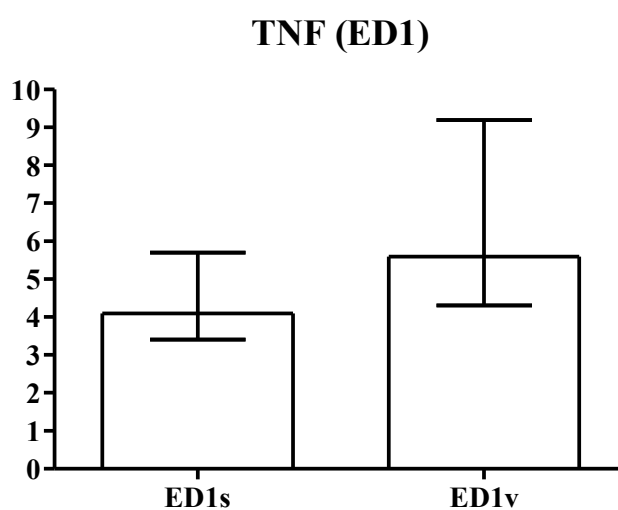
TNF- α	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais \pm SD	3,86 \pm 0,82	5,62 \pm 3,17	5,96 \pm 2,75	13,04 \pm 7,54
Paraugu skaits	18	26	34	20
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)				>ED0
				>ED1
	<ED3	<ED3	<ED3	>ED2
Stat.testu grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



65.attēls. TNF α seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

74.tabula. TNF α seruma koncentrācijas (pg/ml) ED1 sieviešu un vīriešu apakšgrupās (ED1s un ED1v).

TNF- α	ED1s	ED1v
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	4,1 (3,4 – 5,7)	5,6 (4,3 – 9,2)
Paraugu skaits	31	15
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	



66.attēls. TNF α seruma koncentrācijas (pg/ml) ED1 sieviešu un vīriešu apakšgrupās (ED1s un ED1v).

75.tabula. TNF α seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

TNF- α								
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācija s analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p
Poziitvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.baz., PU	tendence	*	Spearman	n	n	60	0,25	0,0550
LDI ach.t.baz., PU	tendence	*	Spearman	n	n	60	0,25	0,0575
LDF PORH baz., PU	tendence	*	Spearman	n	n	114	0,16	0,0883
ādas temp.	*	**	Spearman	n	n	61	0,27	0,0329
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.2.m., %	tendence	*	Spearman	n	n	60	-0,24	0,0616
LDI ach.t.m., %	*	**	Spearman	n	n	60	-0,26	0,0436
LDI silt.t.1.m., laiks	**	**	Spearman	n	n	60	-0,34	0,0095

76.tabula. TNF α seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

TNF- α								
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p
Poitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un poitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
sICAM-1	**	*	Spearman	n	n	172	0,24	0,0013
sVCAM-1	*	*	Spearman	n	n	138	0,21	0,0136
IL-8	***	**	Spearman	n	n	131	0,42	P<0.0001
MCP-1	**	*	Spearman	n	n	188	0,19	0,0074
CRP	*	*	Spearman	n	n	107	0,22	0,0222
IL-6	***	**	Spearman	n	n	168	0,28	0,0002
MPO	*	**	Spearman	n	n	73	0,28	0,0172
IL-1ra	*	*	Spearman	n	n	166	0,20	0,0110
IL-10	***	**	Spearman	n	n	168	0,28	0,0003
IFN- γ	***	**	Spearman	n	n	116	0,35	0,0001
endotēlīns	<i>tendence</i>	**	Spearman	n	n	9	0,68	0,0503
PAI-a	**	*	Spearman	n	n	135	0,25	0,0031
PAI-t	**	**	Spearman	n	n	88	0,28	0,0083
TGF- α	**	*	Spearman	n	n	168	0,21	0,0073
VEGF	**	*	Spearman	n	n	174	0,24	0,0017
MMP-9	***	**	Spearman	n	n	68	0,43	0,0003
rezistīns	*	*	Spearman	n	n	136	0,18	0,0392
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
adiponektīns	***	**	Spearman	n	n	185	-0,27	0,0002

MPO

MPO seruma koncentrācija grupā ED3 ir augstāka kā grupās ED0, ED1 un ED2 (77.tab. un 67.att.).

Salīdzinot savstarpēji grupas ED0, ED1 un ED2, nav būtisku atšķirību, bet, izdalot atsevišķi un salīdzinot tikai vīriešu apakšgrupas, kontroles grupā (ED0v) MPO koncentrācija ir zemāka netikai kā ED3v grupā, bet arī kā ED1v un ED2v grupās (78.tab. un 68.att.).

MPO seruma koncentrācija ir zemāka grupā ar normai atbilstošu tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs un grupā ar normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu HOMA, salīdzinot ar grupām, kurās šie rādītāji ir paaugstināti (79.tab. un 69.att.). Nav atšķirību, salīdzinot grupas, kas izdalītas pēc tukšas dūšas glikozes koncentrācijas atbilstības normai.

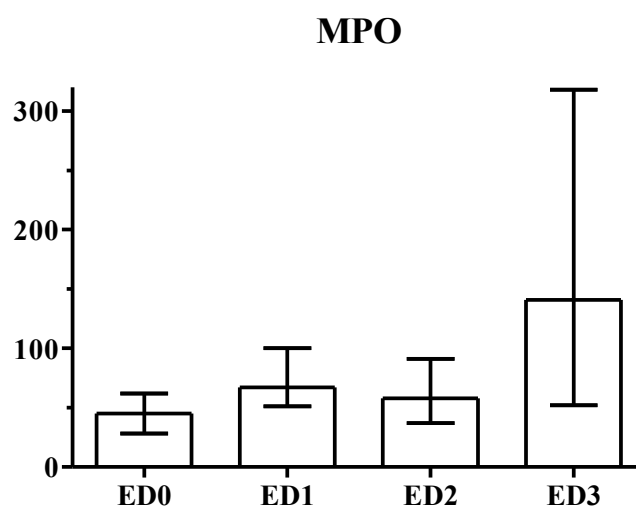
MPO koncentrācija pozitīvi korelē ar bazālo perfūziju un endotēlija atkarīgās (PORH un acetilholīna inducētās) vazodilatācijas maksimumu sasniegšanas laikiem: augstākas MPO koncentrācijas gadījumā perfūzijas maksimums iestājas vēlāk.

MPO negatīvi korelē gan ar siltuma inducēto, gan ar acetilholīna inducēto endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitāti, t.i., augstākas MPO koncentrācijas gadījumā perfūzijas pieaugums ir mazāks (80.tab.).

MPO koncentrācijai ir pozitīvas korelācijas ar sE-selektīna, IL-8, CRP, IL-6, TNF α , IL-1ra, IFN γ , endotelīna, PAI-1, TGF α , MMP-9 un rezistīna koncentrācijām, bet negatīvas korelācijas ar IL-1 un adiponektīna koncentrācijām (81.tab.).

77.tabula. MPO seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

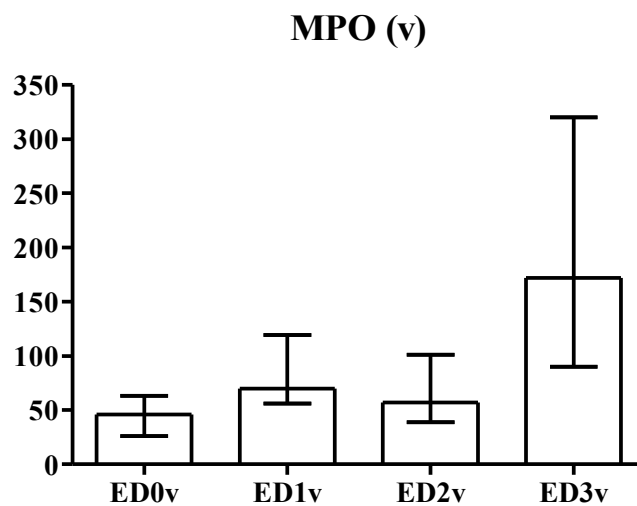
MPO	ED0	ED1	ED2	ED3
Mediāna (25% – 75% kvartīlis)	45,3 (27,8 – 62,5)	67,3 (50,6 – 100,1)	57,6 (37,4 – 90,7)	141,0 (52,2 – 318,5)
Paraugu skaits	66	34	83	10
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	<ED1	>ED0	>ED0	>ED0
	<ED2			
	<ED3			
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



67.attēls. MPO seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

78.tabula. MPO seruma koncentrācijas (ng/ml) ED0, ED1, ED2 un ED3 vīriešu apakšgrupās.

MPO	ED0v		ED1v		ED2v		ED3v	
Mediāna (25% – 75% kvartīlis)	45,8 (25,6 – 62,6)		70,6 (56,0 – 118,7)		57,1 (39,1 – 101,2)		172,3 (89,7 – 320,6)	
Paraugu skaits	29		19		45		8	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)		<ED1v	>ED0v		>ED0v		>ED0v	
		<ED2v					>ED1v	
		<ED3v		<ED3v		<ED3v	>ED2v	
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests							
Datu transformācija	Netransformēti dati							

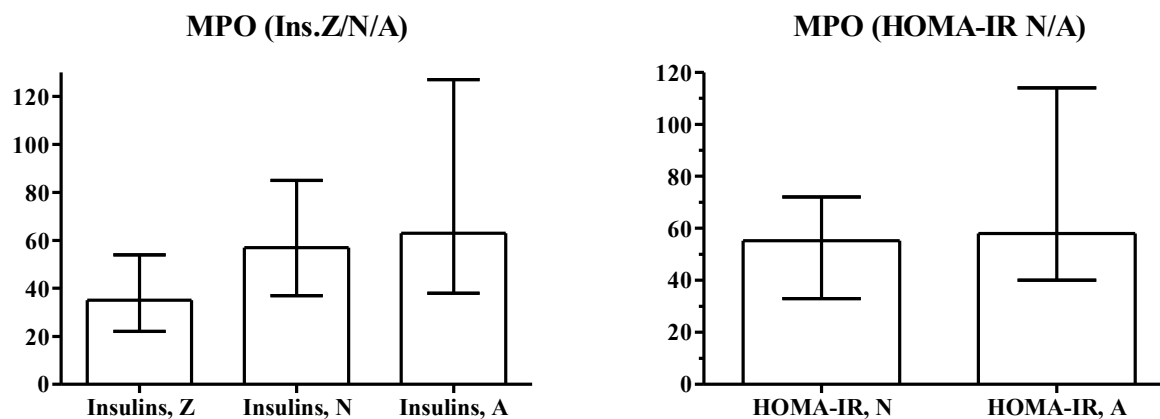


68.attēls. MPO seruma koncentrācijas (ng/ml) ED0, ED1, ED2 un ED3 vīriešu apakšgrupās.

79.tabula. MPO seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās:
(I) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(II) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

MPO	Insulīns, Z	Insulīns, N	Insulīns, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	35,1 (21,8 – 53,8)	56,8 (37,1 – 85,3)	62,6 (38,1 – 126,9)
Paraugu skaits	11	153	18
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	<N	>Z	>Z
	<A		
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests		
Datu transformācija	Netransformēti dati		

MPO	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	55,3 (32,9 – 71,7)	57,7 (39,8 – 113,5)
Paraugu skaits	97	81
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	



69.attēls. MPO seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās:
(I) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(II) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

80.tabula. MPO seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

MPO									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācija s analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Poziīvās korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.baz., PU	**	**	Spearman	n	n	129	0,26	0,0035	
LDI ach.t.m., laiks	*	*	Spearman	n	n	129	0,25	0,0290	
LDF PORH m., laiks	tendence	*	Pearson	log	log	67	0,24	0,0516	0,06
Negatīvās korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m., PU	**	**	Spearman	n	n	131	-0,26	0,0028	
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	**	**	Spearman	n	n	131	-0,28	0,0012	
LDI silt.t.2.m., %	*	*	Spearman	n	n	131	-0,21	0,0155	
LDI ach.t.m., PU	tendence	*	Spearman	n	n	129	-0,19	0,0869	
LDI ach.t.m.-baz., PU	***	**	Spearman	n	n	129	-0,30	0,0005	
LDI ach.t.m., %	***	**	Spearman	n	n	129	-0,40	P<0.0001	
LDI silt.t.1.m., PU	*	*	Spearman	n	n	131	-0,20	0,0211	
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	**	*	Spearman	n	n	131	-0,25	0,0034	
LDI silt.t.1.m., %	*	*	Spearman	n	n	131	-0,18	0,0433	

81.tabula. MPO seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

MPO									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	*	*	Spearman	n	n	145	0,19	0,0242	
sICAM-1	tendence	*	Spearman	n	n	72	0,20	0,0955	
IL-8	*	*	Spearman	n	n	109	0,23	0,0161	
CRP	*	*	Spearman	n	n	88	0,24	0,0233	
IL-6	*	*	Spearman	n	n	137	0,18	0,0363	
TNF-α	***	**	Spearman	n	n	68	0,46	P<0.0001	
IL-1ra	*	*	Spearman	n	n	135	0,18	0,0401	
IL-10	tendence	*	Spearman	n	n	79	0,20	0,0735	
IFN-γ	*	**	Spearman	n	n	69	0,28	0,0188	
endotelīns	**	**	Spearman	n	n	51	0,41	0,0031	
PAI-t	*	*	Spearman	n	n	101	0,23	0,0218	
TGF-α	***	**	Spearman	n	n	136	0,34	P<0.0001	
MMP-9	***	**	Spearman	n	n	109	0,67	P<0.0001	
leptīns	tendence	*	Spearman	n	n	71	0,19	0,1043	
rezistīns	***	**	Spearman	n	n	116	0,52	P<0.0001	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-1α	*	**	Spearman	n	n	60	-0,29	0,0247	
adiponektīns	**	**	Pearson	log	log	72	-0,32	0,0061	0,1
PAI-a	tendence	**	Spearman	n	n	22	-0,40	0,0656	
VEGF	tendence	**	Pearson	log	log	13	0,43	0,1408	0,19

2.2. Iekaisuma reakcijas kavējošie faktori

Adiponektīna koncentrācija serumā kontroles grupai (ED0) ir būtiski augstāka, salīdzinot ar visām pārējām ED grupām (ED1, ED2 un ED3), bet, savstarpēji salīdzinot grupas ED1, ED2 un ED3, nav būtisku atšķirību (82.tab. un 70.att.). Papildinot datu apjomu un turpinot detalizētāku analīzi, atklājas būtiska dzimuma ietekme uz cirkulējošā adiponektīna koncentrācijām: ED0, ED1 un ED2 grupās sievietēm ir augstāks adiponektīna līmenis, salīdzinot ar šo grupu vīriešiem (83.tab. un 71.att.). Adiponektīna seruma koncentrācija ir augstāka arī grupā ar normai atbilstošu tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs, grupā ar normai atbilstošu insulīna koncentrāciju asinīs un grupā ar normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu HOMA, salīdzinot ar grupām, kurās šie rādītāji ir paaugstināti (84.tab. un 72.att.).

IL-10 un IL-1ra koncentrācijām serumu paraugos visās grupās raksturīga ļoti plaša variabilitāte, ar izteikti no normālā atšķirīgu datu sadalījumu, kas stipri nosvērts uz zemāko koncentrāciju pusi. Statistiski būtiskas atšķirības ED grupās netika konstatētas. Grupā ar normai atbilstošu tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs IL-10 koncentrācija ir statistiski ticami augstāka kā grupai ar paaugstinātu glikozes līmeni (86.tab. un 73.att.). Turpretī, IL-1ra koncentrācija ir augstāka grupā ar insulīna rezistenci (89.tab. un 74.att.).

IL-1ra koncentrācijai ir pozitīvas korelācijas ar bazālās perfūzijas mērījumiem, kas veikti ar LDI metodi, IL-10 – ar ādas temperatūru un ar LDF mērīto bazālo perfūziju, bet adiponektīna koncentrācijai ar ādas temperatūru ir negatīvas korelācijas tendence.

Adiponektīna un IL-10 augstākas koncentrācijas atbilst intensīvākai acetilholīna inducētajai endotēlija atkarīgajai vazodilatācijai, IL-10 koncentrācija pozitīvi korelē arī ar postokluzīvās cērpjošās asinsplūsmas inducētās vazodilatācijas intensitāti.

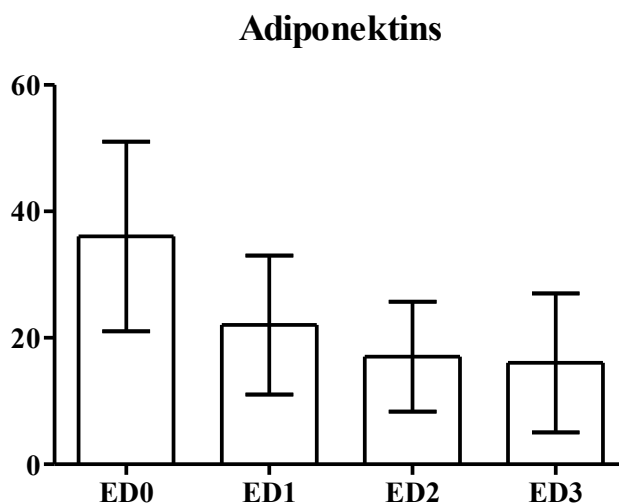
IL-1ra augstāka koncentrācija atbilst vēlākam postokluzīvās hiperēmijas (endotēlija atkarīgās vazodilatācijas) maksimuma laikam, adiponektīna augstāka koncentrācija – vēlākam endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas maksimuma laikam. Augstāka IL-10 koncentrācija ir saistīta ar ātrāku siltuma inducētās vazodilatācijas pirmā maksimuma iestāšanos. (85., 87. un 90.tab.).

Adiponektīna koncentrācijai ir negatīvas korelācijas ar abiem pārējiem iekaisumu kavējošajiem faktoriem (IL-1ra un IL-10). Lielākā daļa korelāciju ar molekulu grupām, kuru paaugstinātas koncentrācijas tiek saistītas ar endotēlija endotēlija disfunkciju (pētījumā apskatītajām adhēzijas molekulām, hemokīniem, proinflammatorajiem faktoriem, fibrinolīzes inhibitoru PAI-1, vaskuloģenēzē un remodelācijā iesaistītajiem augšanas faktoriem un matriksu šķeļošo enzīmu MMP-9, kā arī taukaudu producētajiem ar metabolo sindromu saistītajiem faktoriem), adiponektīnam ir negatīvas, bet IL-1ra un IL-10 – pozitīvas (85., 88. un 90.tab.)

Šāds rezultāts ļauj secināt, ka adiponektīns novērš ar endotēlija disfunkciju saistīto procesu aizsākšanos, kas arī ir saskaņā ar literatūrā minēto, bet IL-1ra un IL-10 tiek producēti kā negatīvās atgriezeniskās saites mediatori atbildei pret iekaisuma faktoru līmeņa paaugstināšanos.

82.tabula. Adiponektīna seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

Adiponektīns	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais \pm SD	35,7 \pm 15,3	22,7 \pm 11,4	17,4 \pm 8,7	16,1 \pm 11,0
Paraugu skaits	18	26	34	20
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)	>ED1	<ED0	<ED0	
	>ED2			
	>ED3			<ED0
Stat.testi grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



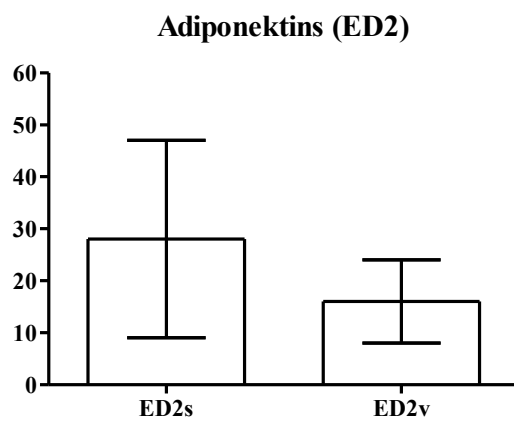
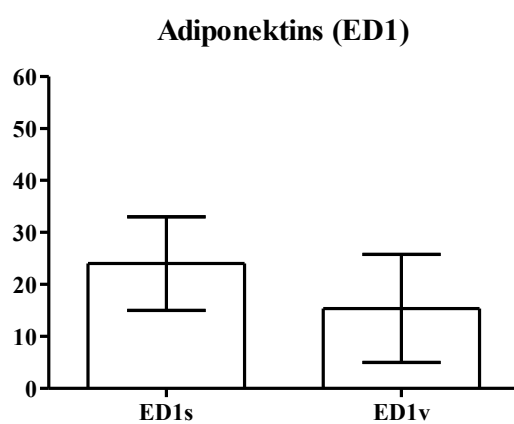
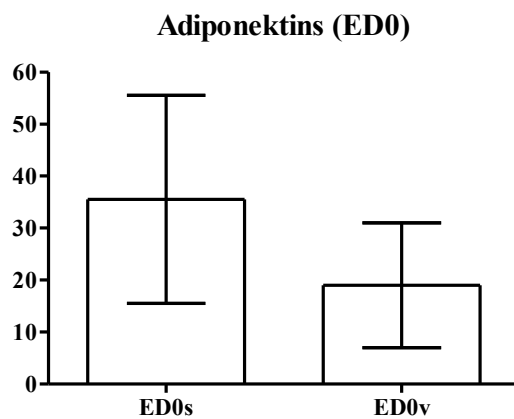
70.attēls. Adiponektīna seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

83.tabula. Adiponektīna seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) ED0, ED1 un ED2 sieviešu (s) un vīriešu (v) apakšgrupās.

adiponektīns	ED0s	ED0v
Vidējais aritmētiskais \pm SD	35,5 \pm 19,7	19,2 \pm 11,9
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	39,1 (19,3 – 50,1)	15,9 (11,8 – 25,1)
Paraugu skaits	40	30
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

adiponektīns	ED1s	ED1v
Vidējais aritmētiskais \pm SD	23,8 \pm 9,1	15,4 \pm 10,4
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	23,1 (16,2 – 30,1)	11,8 (9,0 – 19,9)
Paraugu skaits	16	22
Stat.tests grupu salīdzināšanai	ANOVA	
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.	

adiponektīns	ED2s	ED2v
Vidējais aritmētiskais \pm SD	28,3 \pm 18,9	15,9 \pm 8,3
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	24,0 (15,5 – 35,0)	14,3 (11,2 – 18,5)
Paraugu skaits	47	62
Stat.tests grupu salīdzināšanai	ANOVA	
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.	



71.attēls. Adiponektīna seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) ED0, ED1 un ED2 sieviešu (s) un vīriešu (v) apakšgrupās.

- 84.tabula. Adiponektīna seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(III) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

(I)

adiponektīns	Glikoze, N	Glikoze, A
Vidējais aritmētiskais \pm SD	26,5 \pm 17,8	19,6 \pm 12,8
Paraugu skaits	118	103
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.	

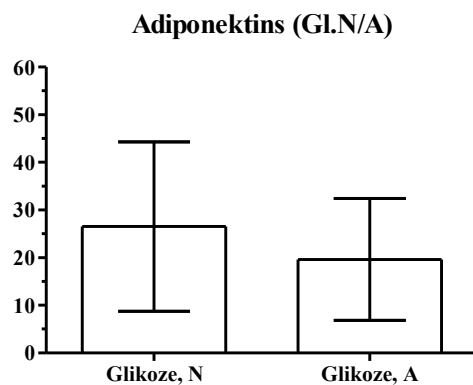
(II)

adiponektīns	Insulīns, Z		Insulīns, N		Insulīns, A	
Vidējais aritmētiskais \pm SD	33,9 \pm 21,5		23,0 \pm 15,8		20,1 \pm 12,1	
Paraugu skaits	13		185		22	
Būtiski atšķirīgās grupas ($p < 0,05$)	>N			<Z		<Z
	>A					
Stat.tests grupu salīdzināšanai	ANOVA					
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.					

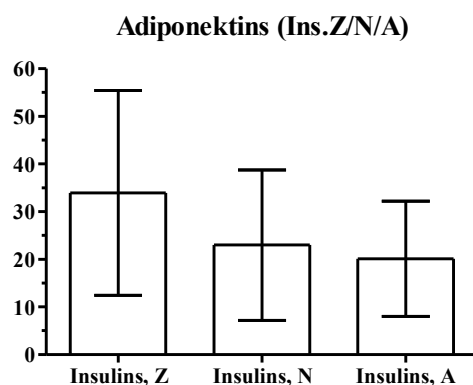
(III)

adiponektīns	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Vidējais aritmētiskais \pm SD	28,1 \pm 18,0	18,8 \pm 12,4
Paraugu skaits	108	108
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.	

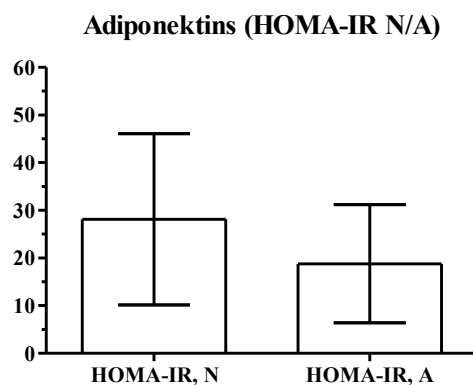
(I)



(II)



(III)



72.attēls. Adiponektīna seruma koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(III) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

85.tabula. Adiponektīna seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem un pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

Adiponektīns									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	log	sqrt	164	0,14	0,0760	0,02
LDI ach.t.m., %	*	*	Pearson	log	log	164	0,16	0,0445	0,02
LDI silt.t.l.m., laiks	tendence	*	Pearson	log	log	162	0,14	0,0813	0,02
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
ādas temp.	tendence	*	Spearman	n	n	169	-0,14	0,0700	
sE-Selektīns	**	*	Pearson	log	log	160	-0,25	0,0015	0,06
IL-8	*	*	Spearman	n	n	129	-0,18	0,0467	
MCP-1	*	**	Pearson	log	n	70	-0,28	0,0168	0,08
CRP	***	**	Pearson	log	log	114	-0,38	P<0.0001	0,14
IL-6	*	*	Spearman	n	n	165	-0,16	0,0401	
TNF-α	***	**	Spearman	n	n	185	-0,27	0,0002	
MPO	**	**	Pearson	log	log	72	-0,32	0,0061	0,1
IL-1ra	*	*	Spearman	n	n	163	-0,18	0,0217	
IL-10	*	*	Pearson	log	log	78	-0,25	0,0264	0,06
IFN-γ	tendence	*	Spearman	n	n	116	-0,16	0,0955	
PAI-a	***	**	Pearson	log	log	148	-0,33	P<0.0001	0,11
PAI-t	*	*	Pearson	log	sqrt	126	-0,23	0,0105	0,05
VEGF	*	*	Pearson	log	log	98	-0,22	0,0272	0,05
MMP-9	*	*	Pearson	log	log	189	-0,18	0,0160	0,03

86.tabula. IL-10 seruma koncentrācijas pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs.

IL-10	Glikoze, N	Glikoze, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	32,7 (9,0 – 248,4)	15,7 (5,1 – 37,4)
Paraugu skaits	40	40
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

IL-10 (G1.N/A)



73.attēls. IL-10 seruma koncentrācijas pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs.

87.tabula. IL-10 seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

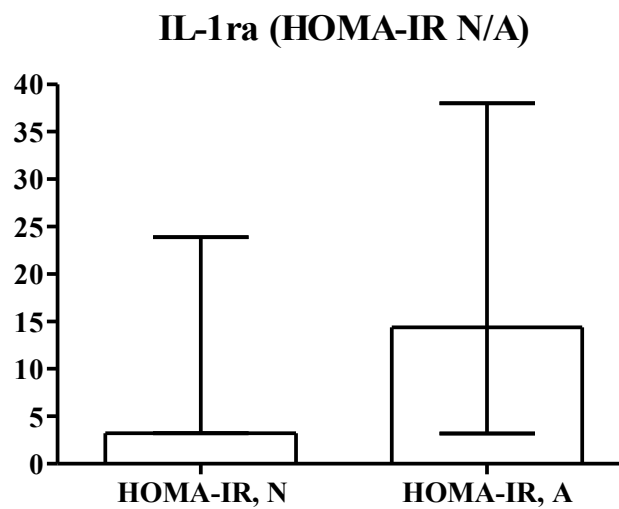
IL-10									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDF PORH baz., PU	*	**	Spearman	n	n	37	0,35	0,0327	
ādas temp.	*	**	Spearman	n	n	58	0,42	0,0232	
LDI ach.t.m.-baz., PU	tendence	**	Pearson	log	sqrt	58	0,31	0,1461	0,1
LDI ach.t.m., %	tendence	**	Pearson	log	log	58	0,35	0,1045	0,12
LDF PORH m., PU	*	**	Spearman	n	n	37	0,35	0,0332	

88.tabula. IL-10 seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

IL-10									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	tendence	*	Pearson	n	log	65	0,24	0,0562	0,06
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	102	0,24	0,0133	
sVCAM-1	*	**	Spearman	n	n	28	0,39	0,0397	
IL-8	***	**	Spearman	n	n	134	0,40	P<0.0001	
CRP	tendence	*	Spearman	n	n	91	0,20	0,0583	
IL-6	***	**	Spearman	n	n	171	0,40	P<0.0001	
TNF-α	***	**	Spearman	n	n	168	0,28	0,0003	
MPO	tendence	*	Spearman	n	n	79	0,20	0,0735	
IL-1ra	***	**	Spearman	n	n	169	0,36	P<0.0001	
IL-2	*	**	Spearman	n	n	34	0,35	0,0428	
IFN-γ	***	**	Spearman	n	n	164	0,32	P<0.0001	
endotēlīns	tendence	**	Pearson	n	sqrt	24	0,37	0,0739	0,14
PAI-a	*	*	Spearman	n	n	116	0,21	0,0214	
PAI-t	tendence	*	Spearman	n	n	97	0,19	0,0567	
TGF-α	***	**	Spearman	n	n	170	0,27	0,0005	
VEGF	***	**	Spearman	n	n	167	0,32	P<0.0001	
MMP-9	tendence	*	Spearman	n	n	79	0,19	0,0978	
rezistīns	*	**	Spearman	n	n	41	0,36	0,0211	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
MCP-1	tendence	**	Spearman	n	n	35	-0,30	0,0822	
adiponektīns	*	*	Spearman	n	n	165	-0,17	0,0262	

89.tabula. IL-1ra seruma koncentrācijas pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

IL-1ra	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	3,2 (3,2 – 23,9)	14,4 (3,2 – 38,0)
Paraugu skaits	71	86
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	



74.attēls. IL-1ra seruma koncentrācijas pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

90.tabula. IL-1ra seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

IL-1ra								
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.baz., PU	*	*	Spearman	n	n	124	0,18	0,0464
LDI ach.t.baz., PU	tendence	*	Spearman	n	n	124	0,17	0,0612
LDF PORH m., laiks	tendence	*	Spearman	n	n	98	0,17	0,1003
sICAM-1	tendence	*	Spearman	n	n	101	0,18	0,0745
IL-8	**	*	Spearman	n	n	134	0,24	0,0046
CRP	*	*	Spearman	n	n	90	0,21	0,0488
IL-1 α	tendence	*	Spearman	n	n	57	0,21	0,1086
IL-6	***	**	Spearman	n	n	169	0,28	0,0002
TNF- α	*	*	Spearman	n	n	166	0,20	0,0110
MPO	*	*	Spearman	n	n	135	0,18	0,0401
IL-10	***	**	Spearman	n	n	169	0,36	P<0.0001
IL-2	***	**	Spearman	n	n	53	0,48	0,0003
IFN- γ	*	*	Spearman	n	n	162	0,20	0,0107
IL-4	*	**	Spearman	n	n	52	0,34	0,0146
endotelīns	**	**	Spearman	n	n	41	0,42	0,0064
PAI-a	*	*	Spearman	n	n	114	0,24	0,0116
TGF- α	***	**	Spearman	n	n	168	0,30	P<0.0001
VEGF	***	**	Spearman	n	n	165	0,29	0,0002
MMP-9	*	*	Spearman	n	n	79	0,22	0,0488
leptīns	*	**	Spearman	n	n	63	0,28	0,0258
rezistīns	tendence	*	Spearman	n	n	115	0,18	0,0553
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
sVCAM-1	tendence	*	Spearman	n	n	121	-0,18	0,0517
adiponektīns	*	*	Spearman	n	n	163	-0,18	0,0217

2.3. Adaptīvās imūnatbildes virzienu raksturojošie citokīni

Augstākas IFN γ koncentrācijas serumā ir kontroles grupai (ED0), salīdzinot ar grupām ED2 un ED3 (91.tab. un 75.att.), grupā ar normai atbilstošu glikozes koncentrāciju, salīdzinot ar paaugstinātas glikozes koncentrācijas grupu, un grupa ar normai atbilstošu insulīna rezistences indeksu, salīdzinot ar paaugstināta insulīna rezistences grupu (92.tab. un 76.att.).

IL-2 un IL-4 koncentrācijām serumā nav būtisku atšķirību nevienā no pētījumā veiktajiem grupu salīdzinājumiem.

IL-2 koncentrācijai ir pozitīvas korelācijas tendence ar bazālo perfūziju, kas noteikta ar LDI metodi, bet pretēji ar bazālo perfūziju korelē IFN γ ($r = -0,23$; $p = 0,0042$) un IL-4 (tendence).

IFN γ un IL-4 ir pozitīvas korelācijas ar endotēlija atkarīgās siltuma inducētās vazodilatācijas intensitāti, IFN γ – arī ar acetilholīna inducētās vazodilatācijas intensitāti un endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitāti. IL-4 koncentrācijai ir tendence korelēt ar endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitāti. (93. un 95.tab.)

IL-2, IFN γ un IL-4 koncentrācijas pozitīvi korelē savstarpēji viena ar otru, kā arī ar:

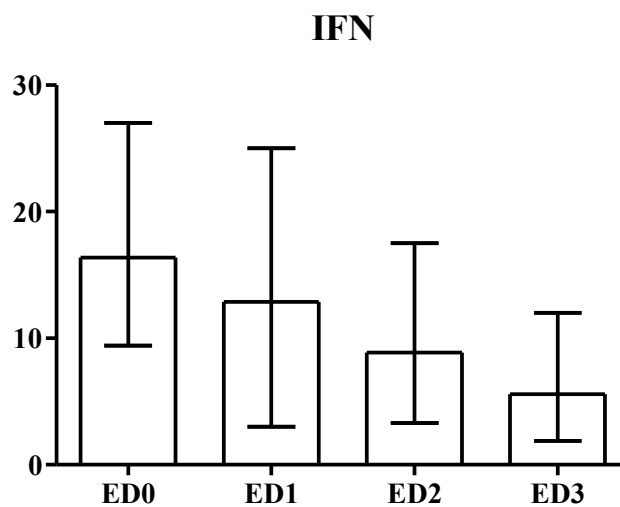
- 1) proinflammatorajiem citokīniem IL-1 un IL-6 (IFN γ – arī ar TNF α);
- 2) iekaisuma reakcijas kavējošo IL-1ra;
- 3) augšanas faktoru TGF α .

IL-2, IFN γ (bet ne IL-4) koncentrācijām ir pozitīvas korelācijas ar IL-10, VEGF un rezistīna koncentrācijām, bet negatīvas korelācijas ar CRP koncentrāciju (IFN γ - tendence).

Th1 atbildi sekmējošā IFN γ koncentrācijai ar IL-8 ir pozitīva korelācija, bet Th2 atbildi sekmējošajam IL-4 – negatīva. (94., 96. un 97.tab.)

91.tabula. IFN γ seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

IFN- γ	ED0	ED1	ED2	ED3
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	12,74 (9,42 – 27,10)	10,60 (3,17 – 25,19)	5,82 (3,28 – 17,47)	2,81 (1,90 – 12,20)
Paraugu skaits	67	37	93	12
Būtiski atšķirīgas grupas (p<0,05)	>ED2 >ED3			<ED0 <ED0
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



75.attēls. IFN γ seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

92.tabula. IFN γ seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

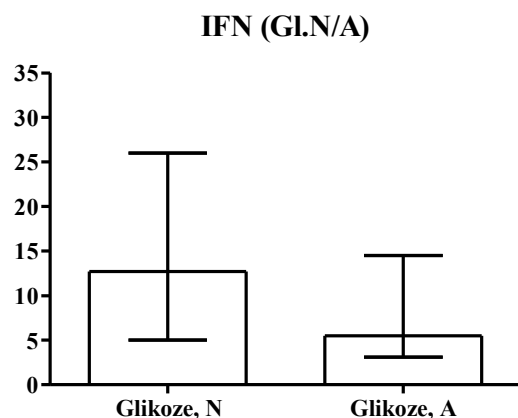
(I)

IFN- γ	Glikoze, N	Glikoze, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	12,7 (5,0 – 26,0)	5,5 (3,1 – 14,5)
Paraugu skaits	111	89
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

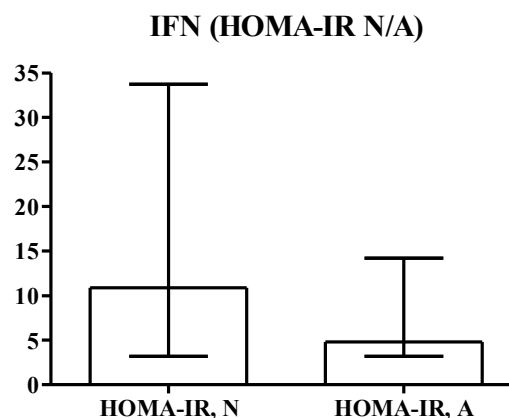
(II)

IFN- γ	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	10,9 (3,2 – 33,7)	4,8 (3,2 – 14,2)
Paraugu skaits	46	58
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

(I)



(II)



76.attēls. IFN γ seruma koncentrācijas (pg/ml) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

93.tabula. IFN γ seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

IFN- γ								
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācija s analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
ādas temp.	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	61	0,22	0,0834
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	154	0,13	0,1004
LDI silt.t.2.m., %	*	*	Spearman	n	n	154	0,17	0,0324
LDI ach.t.m., %	**	*	Spearman	n	n	152	0,22	0,0055
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	154	0,16	0,0510
LDI silt.t.1.m., %	*	*	Spearman	n	n	154	0,19	0,0215
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI ach.t.baz., PU	**	*	Spearman	n	n	152	-0,23	0,0042

94.tabula. IFN γ seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

IFN- γ								
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	107	0,20	0,0344
IL-8	***	**	Spearman	n	n	132	0,63	P<0.0001
IL-1 α	***	**	Spearman	n	n	74	0,43	0,0001
IL-6	***	**	Spearman	n	n	164	0,60	P<0.0001
TNF- α	***	**	Spearman	n	n	116	0,35	0,0001
MPO	*	**	Spearman	n	n	69	0,28	0,0188
IL-1ra	***	**	Spearman	n	n	85	0,44	P<0.0001
IL-10	***	**	Spearman	n	n	164	0,32	P<0.0001
IL-2	***	**	Spearman	n	n	70	0,71	P<0.0001
IL-4	*	**	Spearman	n	n	68	0,29	0,0161
TGF- α	***	**	Spearman	n	n	163	0,30	0,0001
VEGF	***	**	Spearman	n	n	168	0,39	P<0.0001
rezistīns	*	*	Spearman	n	n	99	0,22	0,0323
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
CRP	tendence	**	Spearman	n	n	17	-0,42	0,0967
adiponektīns	tendence	*	Spearman	n	n	116	-0,16	0,0955

95.tabula. IL-2 un IL-4 seruma koncentrāciju korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

IL-2								
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI ach.t.baz., PU	tendence	*	Spearman	n	n	58	0,25	0,0572
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								

IL-4									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m., PU	tendence	*	Pearson	log	sqrt	59	0,20	0,1249	0,04
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	*	**	Pearson	log	sqrt	59	0,26	0,0450	0,07
LDI silt.t.2.m., %	*	**	Spearman	n	n	59	0,27	0,0384	
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	log	log	59	0,23	0,0754	0,05
LDI silt.t.1.m., %	tendence	*	Pearson	log	log	59	0,23	0,0824	0,05
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.baz., PU	tendence	*	Pearson	log	log	57	-0,20	0,1376	0,04

96.tabula. IL-2 seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

IL-2								
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
IL-1 α	***	**	Spearman	n	n	75	0,40	0,0004
IL-6	***	**	Spearman	n	n	55	0,55	P<0.0001
IL-1ra	***	**	Spearman	n	n	53	0,48	0,0003
IL-10	*	**	Spearman	n	n	74	0,27	0,0203
IFN- γ	***	**	Spearman	n	n	70	0,71	P<0.0001
IL-4	*	**	Spearman	n	n	73	0,26	0,0283
TGF- α	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	55	0,25	0,0673
VEGF	**	**	Spearman	n	n	64	0,34	0,0062
rezistīns	*	**	Spearman	n	n	75	0,26	0,0221
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
sVCAM-1	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	61	-0,23	0,0743
CRP	*	**	Spearman	n	n	67	-0,26	0,0325

97.tabula. IL-4 seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

IL-4									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	60	0,21	0,1093	0,04
MCP-1	<i>tendence</i>	**	Pearson	log	n	7	0,63	0,1311	0,39
IL-1α	***	**	Spearman	n	n	73	0,64	P<0.0001	
IL-6	**	**	Spearman	n	n	54	0,36	0,0079	
IL-1ra	*	**	Spearman	n	n	52	0,34	0,0146	
IL-2	*	**	Spearman	n	n	73	0,26	0,0283	
IFN-γ	*	**	Spearman	n	n	68	0,29	0,0161	
PAI-a	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	72	0,19	0,1061	0,04
TGF-α	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	54	0,22	0,1073	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-8	*	***	Spearman	n	n	7	-0,84	0,0238	
MMP-9	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	61	-0,24	0,0655	0,06

2.4. Endotēlija vazokonstriktorā aktivitāte (endotelīns)

Grupās ED3 seruma paraugos ir būtiski augstāka endotelīna koncentrācija, salīdzinot ar trim pārējām ED grupām (ED0, ED1 un ED2). ED2 grupā šis rādītājs ir augstāks kā ED0 un ED1 grupās. ED1 grupas endotelīna koncentrācija būtiski neatšķiras no kontroles (ED0) grupas (98.tab. un 77.att.).

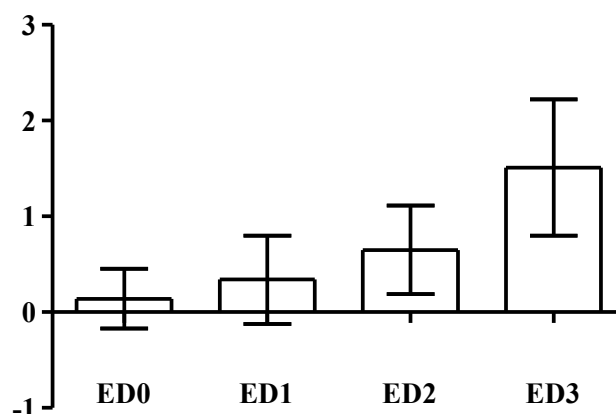
Endotelīnam nav statistiski ticamu korelāciju ar vazodilatācijas testu rādītājiem, un netika konstatētas korelāciju tendences līdz pat $p=0,15$.

Endotelīna koncentrācijai ir pozitīvas korelācijas (tendences) ar hemokīnu IL-8 (tendence), proinflammatorajiem citokīniem IL-6 un TNF α (tendence), MPO, iekaisumu kavējošajiem faktoriem IL-1ra un IL-10 (tendence), kā arī ar ārpusšūnu matricu šķeļošo un asinsvadu remodelācijā iesaistīto enzīmu MMP-9 (tendence) (99.tab.).

98.tabula. Endotelīna seruma koncentrācijas (fmol/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

endotelīns	ED0	ED1	ED2	ED3
Vidējais aritmētiskais \pm SD	0,14 \pm 0,31	0,34 \pm 0,46	0,65 \pm 0,46	1,51 \pm 0,71
Paraugu skaits	18	26	34	20
Būtiski atšķirīgās grupas ($p<0,05$)			>ED0 >ED1 <ED3	>ED0 >ED1 >ED2
Stat.testi grupu salīdzināšanai	ANOVA			
Datu transformācija	Netransformēti dati			

ET-1



77.attēls. Endotelīna seruma koncentrācijas (fmol/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

99.tabula. Endotelīna seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

Endotelīns									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Poitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un poitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-8	tendence	**	Spearman	n	n	39	0,28	0,0811	
IL-6	**	**	Spearman	n	n	52	0,44	0,0010	
TNF-α	tendence	**	Spearman	n	n	9	0,68	0,0503	
MPO	**	**	Spearman	n	n	51	0,41	0,0031	
IL-1ra	**	**	Spearman	n	n	41	0,42	0,0064	
IL-10	tendence	**	Pearson	sqrt	log	24	0,37	0,0739	0,14
MMP-9	tendence	**	Pearson	sqrt	log	8	0,60	0,1174	0,36

2.5. Fibrinolīzi kavējošais faktors PAI-1

Grupās ED1, ED2 un ED3 ir būtiski augstāka PAI-1 aktīvās formas (PAI-a) koncentrācija serumā kā kontroles grupā (ED0), bet savstarpēji šīs grupas (ED1, ED2 un ED3) neatšķiras (100.tab. un 78.att.).

PAI-a seruma koncentrācija ir augstāka arī grupās ar normu pārsniedzošu tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs un normu pārsniedzošu insulīna rezistences indeksu HOMA, salīdzinot ar grupām, kurās šie rādītāji atbilst normai (101.tab. un 79.att.).

PAI-1 aktīvās un latentās formu kopējā koncentrācija (PAI-t) serumā ir augstāka grupā ar normu pārsniedzošu insulīna rezistences indeksu HOMA (102.tab. un 80.att.), bet ne grupās ar normu pārsniedzošām tukšas dūšas glikozes vai insulīna koncentrācijām serumā.

PAI-1 koncentrācija serumā pozitīvi korelē ar siltuma inducēto endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitāti un tās maksimuma sasniegšanas laiku (augstākām PAI-1 koncentrācijām atbilst intensīvāka, bet vēlāka siltuma inducētā vazodilatācija).

PAI-1 aktīvās un neaktīvās formu kopējā koncentrācija (PAI-t) pozitīvi korelē ar endotēlija neatkarīgo vazodilatāciju (103.tab.).

PAI-1 aktīvās formas (PAI-a) un PAI-1 aktīvās un latentās formas kopējā (PAI-t) koncentrācija pozitīvi korelē savstarpēji viena ar otru, kā arī ar:

- 1) adhēzijas molekulām sE-selektīnu, sICAM-1 un sVCAM-1;
- 2) proinflammatorajiem faktoriem CRP, IL-6 un TNF α ;
- 3) augšanas faktoru VEGF un matriksu šķeļošo enzīmu MMP-9;
- 4) leptīnu.

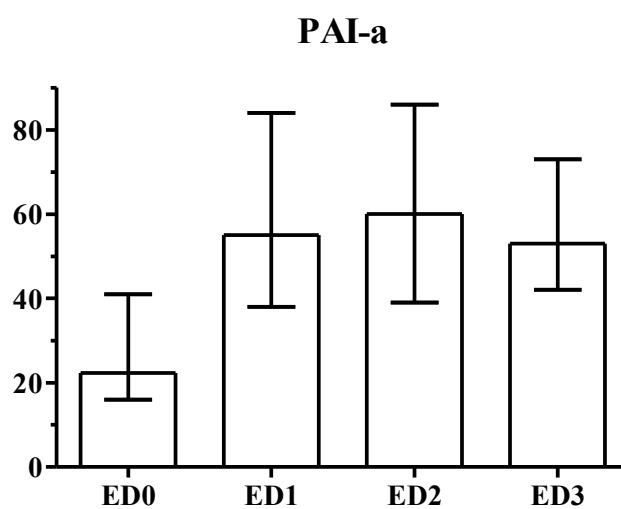
Abiem PAI-1 rādītājiem ir negatīva korelācija ar adiponektīnu.

PAI-1 aktīvās formas koncentrācijai (bet ne PAI-t) ir pozitīvas korelācijas ar IL-8, IL-1ra un IL-10.

PAI-t rādītājam (bet ne PAI-a) ir pozitīva korelācija ar rezistīna koncentrāciju un negatīva – ar IL-1 koncentrāciju (104. un 105.tab.).

100.tabula. PAI-1 aktīvās formas seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

PAI-a	ED0	ED1	ED2	ED3
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	22,3 (16,25 – 40,74)	55,43 (37,89 – 83,66)	59,06 (39,18 – 86,34)	53,03 (42,45 – 72,83)
Paraugu skaits	20	26	95	15
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)		<ED1	>ED0	>ED0
		<ED2		>ED0
		<ED3		
Stat.testi grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



78.attēls. PAI-1 aktīvās formas seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

101.tabula. PAI-1 aktīvās formas seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

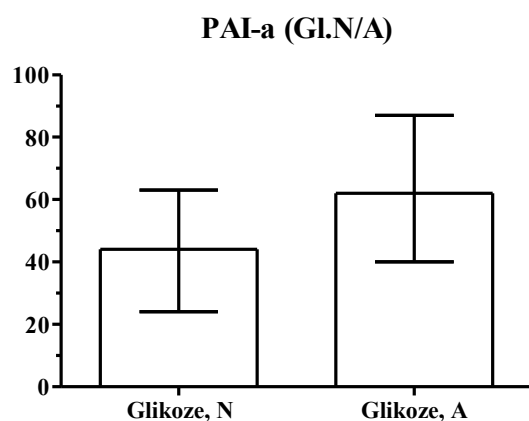
(I)

PAI-a	Glikoze, N	Glikoze, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	43,8 (24,1 – 63,0)	62,4 (40,3 – 87,4)
Paraugu skaits	61	93
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

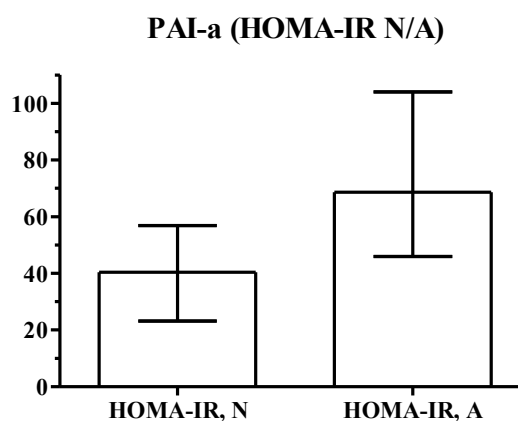
(II)

PAI-a	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	40,4 (23,1 – 56,9)	68,6 (46,0 – 104,6)
Paraugu skaits	64	90
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

(I)



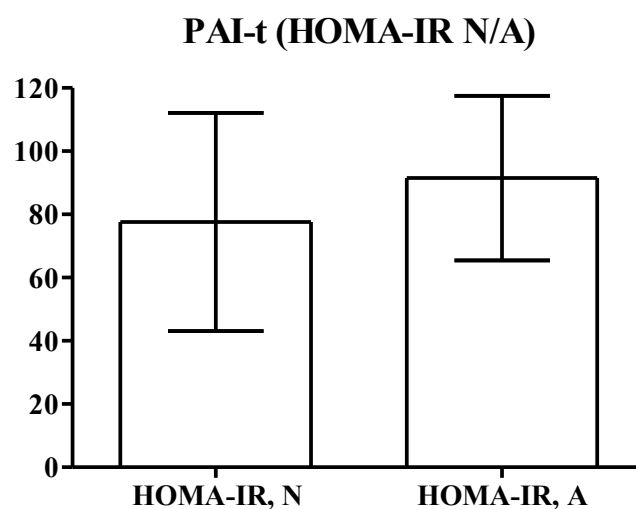
(II)



79.attēls. PAI-1 aktīvās formas seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās:
(I) ar normai atbilstošu (N) un paaugstinātu(A) tukšas dūšas glikozes koncentrāciju asinīs;
(II) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

102.tabula. Kopējā PAI-1 seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

PAI-t	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Vidējais aritmētiskais \pm SD	77,6 \pm 34,5	91,4 \pm 26,0
Paraugu skaits	63	69
Stat.tests grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.	



80.attēls. Kopējā PAI-1 seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

103.tabula. (I) PAI-1 aktīvās formas un (II) kopējā PAI-1 seruma koncentrāciju korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

(I)

PAI-a									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Poziitvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDf PORH baz., PU	tendence	*	Pearson	log	log	90	0,15	0,1560	0,02
LDI silt.t.2.m., PU	*	*	Pearson	log	sqrt	97	0,22	0,0325	0,05
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	*	*	Pearson	log	sqrt	97	0,21	0,0349	0,05
LDI silt.t.2.m., %	tendence	*	Spearman	n	n	97	0,17	0,0919	
LDI silt.t.vid.m., PU	tendence	**	Pearson	log	log	24	0,31	0,1416	0,1
LDI silt.t.2.m., laiks	tendence	*	Spearman	n	n	97	0,16	0,1099	

(II)

PAI-t									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Poziitvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m., PU	*	*	Pearson	sqrt	sqrt	79	0,24	0,0349	0,06
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	sqrt	sqrt	79	0,17	0,1159	0,03
LDI silt.t.vid.m., PU	**	**	Pearson	sqrt	log	27	0,56	0,0024	0,31
LDI silt.t.2.m., laiks	tendence	*	Spearman	n	n	79	0,18	0,0834	
LDI silt.t.1.m., PU	*	*	Pearson	sqrt	log	79	0,23	0,0375	0,06
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	sqrt	log	79	0,20	0,0739	0,04

104.tabula. PAI-1 aktīvās formas seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

PAI-a									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	**	**	Pearson	log	log	113	0,30	0,0013	0,09
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	133	0,21	0,0156	
sVCAM-1	tendence	**	Pearson	log	log	17	0,38	0,1315	0,15
IL-8	*	**	Spearman	n	n	39	0,33	0,0404	
MCP-1	tendence	*	Pearson	log	log	138	0,15	0,0790	0,02
CRP	***	**	Pearson	log	log	118	0,44	P<0.0001	0,2
IL-6	*	*	Spearman	n	n	87	0,24	0,0272	
TNF-α	**	*	Spearman	n	n	135	0,25	0,0031	
IL-1ra	*	*	Spearman	n	n	114	0,24	0,0116	
IL-10	*	*	Spearman	n	n	116	0,21	0,0214	
IL-4	tendence	*	Pearson	log	log	72	0,19	0,1061	0,04
PAI-t	***	**	Pearson	log	sqrt	119	0,57	P<0.0001	0,32
TGF-α	tendence	**	Spearman	n	n	39	0,29	0,0735	
VEGF	**	**	Pearson	log	log	39	0,44	0,0056	0,19
MMP-9	tendence	**	Pearson	log	log	12	0,54	0,0715	0,29
leptīns	***	**	Pearson	log	log	74	0,44	P<0.0001	0,19
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
MPO	tendence	**	Spearman	n	n	22	-0,40	0,0656	
adiponektīns	***	**	Pearson	log	log	148	-0,33	P<0.0001	0,11

105.tabula. Kopējā PAI-1 seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

PAI-t									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	***	**	Pearson	sqrt	log	109	0,37	P<0.0001	0,14
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	117	0,21	0,0241	
sVCAM-1	*	*	Pearson	sqrt	log	109	0,24	0,0117	0,06
MCP-1	*	**	Pearson	log	log	35	0,37	0,0308	0,13
CRP	***	**	Pearson	sqrt	log	108	0,39	P<0.0001	0,15
IL-6	**	**	Spearman	n	n	23	0,53	0,0093	
TNF-α	**	**	Spearman	n	n	88	0,28	0,0083	
MPO	**	**	Pearson	sqrt	log	71	0,31	0,0095	0,09
IL-10	tendence	*	Spearman	n	n	79	0,21	0,0585	
PAI-a	***	**	Pearson	sqrt	log	119	0,57	P<0.0001	0,32
VEGF	**	**	Pearson	sqrt	log	103	0,27	0,0055	0,07
MMP-9	*	*	Pearson	sqrt	log	74	0,23	0,0446	0,05
leptīns	*	*	Pearson	sqrt	log	79	0,23	0,0386	0,05
rezistīns	*	*	Pearson	sqrt	log	120	0,21	0,0233	0,04
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-1α	*	**	Spearman	n	n	22	-0,44	0,0430	
adiponektīns	*	*	Pearson	sqrt	log	126	-0,23	0,0105	0,05

2.6. Vaskuloģenēzē un asinsvadu remodelācijā iesaistītie faktori

MMP-9 seruma koncentrācija grupās ED1 un ED3 ir būtiski augstāka kā kontroles grupā (106.tab. un 81.att.). Gan MMP-9, gan VEGF koncentrācijas serumā ir augstākas grupā ar normu pārsniedzošu insulīna resistences indeksu (107.tab. un 82.att.).

Augšanas faktoram TGF α netika konstatētas būtiskas atšķirības nevienā no pētījumā veiktajiem grupu salīdzinājumiem.

TGF α , VEGF un MMP-9 koncentrācijas pozitīvi korelē ar ādas mikrocirkulācijas bazālo perfūziju un endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitātes maksimumu sasniegšanas laikiem.

TGF α pozitīvi korelē ar postokluzīvās cērpjošās asinsplūsmas ($r = 0,27$; $p = 0,0072$), bet negatīvi – ar siltuma ($r = -0,25$; $p = 0,0054$) un acetilholīna (tendence) inducētās endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitāti.

VEGF ir negatīva korelācija ar postokluzīvās cērpjošās asinsplūsmas vazodilatācijas intensitāti, MMP-9 – ar siltuma un acetilholīna inducētās endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitātēm.

TGF α , VEGF un MMP-9 koncentrācijas negatīvi korelē ar endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitāti. (108., 109. un 110.tab.)

Augšanas faktora TGF α koncentrācijai ir pozitīvas korelācijas ar VEGF un MMP-9, bet VEGF un MMP-9 koncentrācijas savstarpēji nekorelē .

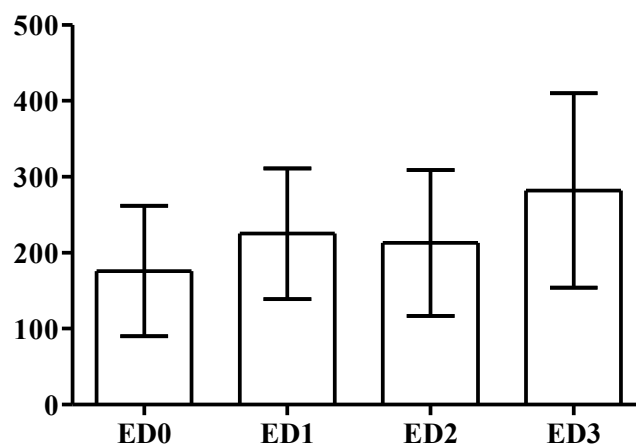
TGF α , VEGF un MMP-9 koncentrācijas pozitīvi korelē ar:

- 1) hemokīnu IL-8;
- 2) proinflammatorajiem citokīniem IL-6 un TNF α ;
- 3) iekaisumu kavējošo IL-1ra;
- 4) PAI-1 aktīvās formas koncentrāciju (TGF α – tendence);
- 5) rezistīnu (VEGF – tendence) (111., 112. un 113.tab.)

106.tabula. MMP-9 seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

MMP-9	ED0		ED1		ED2		ED3	
Vidējais aritmētiskais \pm SD	176 \pm 86		225 \pm 86		213 \pm 96		282 \pm 128	
Paraugu skaits	66		34		84		15	
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)		<ED1	>ED0				>ED0	
		<ED3						
Stat.testu grupu salīdzināšanai	ANOVA							
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.							

MMP-9

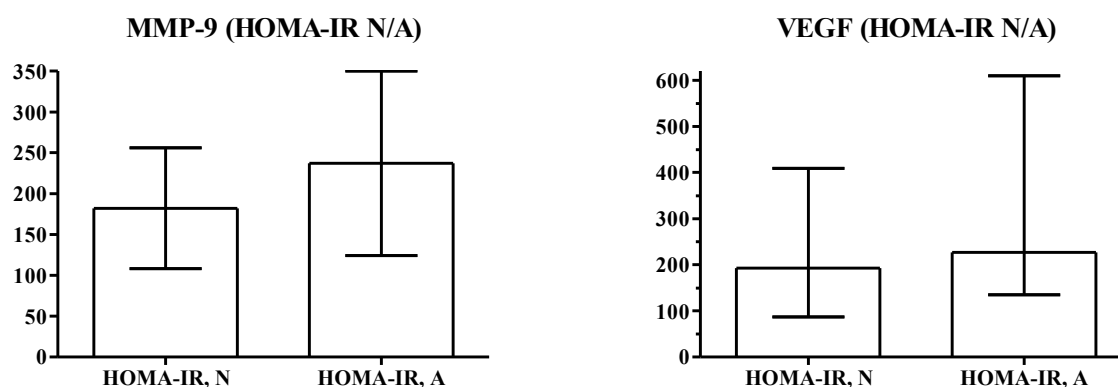


81.attēls. MMP-9 seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

107.tabula. MMP-9 un VEGF seruma koncentrācijas pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

MMP-9	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Vidējais aritmētiskais \pm SD	182,3 \pm 74,1	237,4 \pm 112,8
Paraugu skaits	96	84
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Neatkarīgo mērījumu t-tests	
Datu transformācija	Logaritmiskā transf.	

VEGF	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	193,0 (87,2 – 408,5)	227,5 (135,0 – 610,3)
Paraugu skaits	45	60
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	



82.attēls. MMP-9 un VEGF seruma koncentrācijas pētījuma grupā ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

108.tabula. MMP-9 seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

MMP-9									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācija s analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozytīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozytīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.baz., PU	*	*	Pearson	log	log	130	0,18	0,0391	0,03
LDI ach.t.baz., PU	**	**	Pearson	log	log	128	0,28	0,0011	0,08
LDI ach.t.m., laiks	*	*	Spearman	n	n	128	0,24	0,0370	
LDF PORH m., laiks	*	**	Pearson	log	log	69	0,29	0,0172	0,08
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m., PU	*	*	Pearson	log	sqrt	130	-0,19	0,0319	0,04
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	**	*	Pearson	log	sqrt	130	-0,24	0,0058	0,06
LDI silt.t.2.m., %	**	**	Spearman	n	n	130	-0,29	0,0010	
LDI silt.t.vid.m., PU	*	**	Pearson	log	log	12	-0,69	0,0133	0,47
LDI ach.t.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	log	sqrt	128	-0,16	0,0630	0,03
LDI ach.t.m., %	***	**	Pearson	log	log	128	-0,30	0,0006	0,09
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	*	*	Pearson	log	log	130	-0,17	0,0485	0,03
LDI silt.t.1.m., %	**	*	Pearson	log	log	130	-0,23	0,0080	0,05
LDI silt.t.1.m., laiks	*	*	Pearson	log	log	130	-0,18	0,0467	0,03

109.tabula. VEGF seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

VEGF									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.baz., PU	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	84	0,16	0,1338	0,03
LDF PORH baz., PU	*	**	Pearson	log	log	51	0,30	0,0289	0,09
ādas temp.	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	129	0,14	0,1064	
LDI silt.t.2.m., laiks	*	*	Spearman	n	n	84	0,21	0,0205	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDF PORH m., %	*	**	Pearson	log	log	51	-0,32	0,0234	0,1
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	84	-0,16	0,1453	0,03
LDI silt.t.1.m., %	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	84	-0,20	0,0646	0,04
LDI silt.t.1.m., laiks	*	**	Pearson	log	log	84	-0,29	0,0144	0,08

110.tabula. TGF α seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

TGF- α								
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p
Poziitvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.baz., PU	tendence	*	Spearman	n	n	126	0,17	0,0593
LDI ach.t.baz., PU	**	**	Spearman	n	n	126	0,26	0,0034
LDF PORH baz., PU	**	**	Spearman	n	n	99	0,27	0,0079
LDF PORH m., PU	**	**	Spearman	n	n	99	0,27	0,0072
LDF PORH m.-baz., PU	*	*	Spearman	n	n	99	0,24	0,0161
LDI ach.t.m., laiks	tendence	*	Spearman	n	n	126	0,16	0,0704
LDF PORH m., laiks	tendence	*	Spearman	n	n	99	0,17	0,0944
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	tendence	*	Spearman	n	n	126	-0,17	0,0555
LDI silt.t.2.m., %	**	*	Spearman	n	n	126	-0,25	0,0054
LDI ach.t.m., %	tendence	*	Spearman	n	n	126	-0,15	0,0881
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	*	*	Spearman	n	n	126	-0,18	0,0493
LDI silt.t.1.m., %	*	*	Spearman	n	n	126	-0,22	0,0114

111.tabula. MMP-9 seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

MMP-9									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	**	*	Pearson	log	log	146	0,23	0,0049	0,05
IL-8	*	*	Spearman	n	n	75	0,25	0,0334	
MCP-1	*	**	Spearman	n	n	40	0,35	0,0271	
CRP	*	**	Pearson	log	log	90	0,27	0,0103	0,07
IL-6	**	**	Spearman	n	n	79	0,33	0,0029	
TNF-α	***	**	Spearman	n	n	68	0,43	0,0003	
MPO	***	**	Pearson	log	log	77	0,69	P<0.0001	0,48
IL-1ra	*	*	Spearman	n	n	79	0,22	0,0488	
IL-10	tendence	*	Spearman	n	n	79	0,19	0,0978	
endotēlīns	tendence	**	Pearson	log	sqrt	8	0,60	0,1174	0,36
PAI-a	tendence	**	Pearson	log	log	12	0,54	0,0715	0,29
PAI-t	*	*	Pearson	log	sqrt	74	0,23	0,0446	0,05
TGF-α	***	**	Spearman	n	n	139	0,38	P<0.0001	
leptīns	tendence	*	Pearson	log	log	72	0,18	0,1218	0,03
rezistīns	***	**	Pearson	log	log	118	0,43	P<0.0001	0,18
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
sVCAM-1	*	**	Pearson	log	log	49	-0,36	0,0119	0,13
IL-1α	*	*	Spearman	n	n	66	-0,25	0,0399	
adiponektīns	*	*	Pearson	log	log	189	-0,18	0,0160	0,03
IL-4	tendence	*	Pearson	log	log	61	-0,24	0,0655	0,06

112.tabula. VEGF seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

VEGF									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	102	0,20	0,0395	
IL-8	***	**	Spearman	n	n	107	0,43	P<0.0001	
CRP	tendence	**	Pearson	log	log	28	0,30	0,1224	0,09
IL-6	***	**	Spearman	n	n	107	0,39	P<0.0001	
TNF-α	***	**	Spearman	n	n	107	0,32	0,0007	
IL-1ra	***	**	Spearman	n	n	165	0,29	0,0002	
IL-10	***	**	Pearson	log	log	67	0,44	0,0002	0,19
IL-2	**	**	Spearman	n	n	64	0,34	0,0062	
IFN-γ	***	**	Spearman	n	n	107	0,33	0,0005	
PAI-a	**	**	Pearson	log	log	39	0,44	0,0056	0,19
PAI-t	**	**	Pearson	log	sqrt	103	0,27	0,0055	0,07
TGF-α	***	**	Spearman	n	n	107	0,39	P<0.0001	
rezistīns	tendence	**	Pearson	log	log	30	0,27	0,1477	0,07
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
MCP-1	*	**	Pearson	log	log	40	-0,33	0,0374	0,11
MPO	tendence	*	Pearson	log	log	44	-0,23	0,1417	0,05
adiponektīns	*	*	Pearson	log	log	98	-0,22	0,0272	0,05

113.tabula. TGF α seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

TGF- α								
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)								
IL-8	***	**	Spearman	n	n	133	0,42	P<0.0001
MCP-1	tendence	*	Spearman	n	n	170	0,14	0,0632
IL-1 α	tendence	*	Spearman	n	n	59	0,22	0,0919
IL-6	***	**	Spearman	n	n	170	0,40	P<0.0001
TNF- α	**	*	Spearman	n	n	168	0,21	0,0073
MPO	***	**	Spearman	n	n	136	0,34	P<0.0001
IL-1ra	***	**	Spearman	n	n	168	0,30	P<0.0001
IL-10	***	**	Spearman	n	n	170	0,27	0,0005
IL-2	tendence	*	Spearman	n	n	55	0,25	0,0673
IFN- γ	***	**	Spearman	n	n	163	0,30	0,0001
IL-4	tendence	*	Spearman	n	n	54	0,22	0,1073
PAI-a	tendence	**	Spearman	n	n	39	0,29	0,0735
VEGF	***	**	Spearman	n	n	166	0,38	P<0.0001
MMP-9	***	**	Spearman	n	n	139	0,38	P<0.0001
rezistīns	*	*	Spearman	n	n	116	0,19	0,0431
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)								
sVCAM-1	*	*	Spearman	n	n	122	-0,21	0,0180

2.7. Taukaudu sintezētie ar metabolo sindromu saistītie faktori

Leptīna koncentrācijām seruma paraugos pētījuma grupās ED1, ED2 un ED3 (bet ne kontroles grupā) raksturīga plaša variabilitāte, kā dēļ statistiski ticami ($p > 0,05$) demonstrējama tikai leptīna paaugstināta koncentrācija grupā ED3, salīdzinot ar kontroles grupu (114.tab. un 83.att.).

Leptīna koncentrācijas ir augstākas grupās ar normu pārsniedzošiem insulīna un insulīna rezistences rādītājiem, bet ne grupā ar normu pārsniedzošu tukšas dūšas glikozes koncentrāciju serumā (115.tab. un 84.att.).

Rezistīnam netika konstatētas būtiskas atšķirības nevienā no pētījumā veiktajiem grupu salīdzinājumiem.

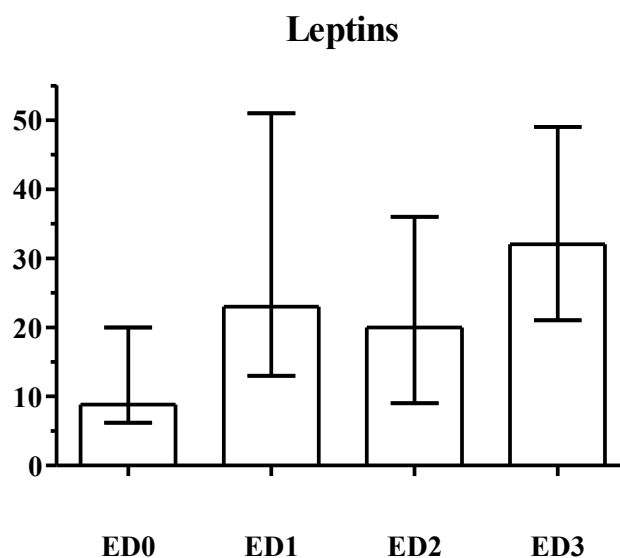
Leptīna koncentrācijai ir negatīva korelācija ar siltuma inducētās endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitāti un negatīvas korelācijas tendence – arī ar endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitāti (116.tab.).

Vienīgā konstatētā rezistīna saistība ar vazodilatācijas testu parametriem ir negatīvas korelācijas tendence ar endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas maksimuma sasniegšanas laiku, t.i., jo augstāka rezistīna koncentrācija, jo ātrāk iestājas vazodilatācijas maksimums (117.tab.).

Leptīna un rezistīna koncentrācijas savstarpēji pozitīvi korelē, un pētījumā noteiktie rādītāji, ar kuriem leptīnam un rezistīnam ir kopīgas korelācijas, ir CRP, MPO, IL-1ra, PAI-t un MMP-9 (118. un 119.tab.).

114.tabula. Leptīna seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

Leptīns	ED0	ED1	ED2	ED3
Mediāna (25% – 75% kvartīlis)	8,79 (6,21 – 20,26)	23,46 (12,57 – 51,11)	20,39 (9,07 – 35,99)	32,26 (20,69 – 49,14)
Paraugu skaits	29	15	32	15
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)		<ED3		>ED0
Stat.testu grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests			
Datu transformācija	Netransformēti dati			



83.attēls. Leptīna seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās ED0, ED1, ED2 un ED3.

115.tabula. Leptīna seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās:
(I) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(II) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

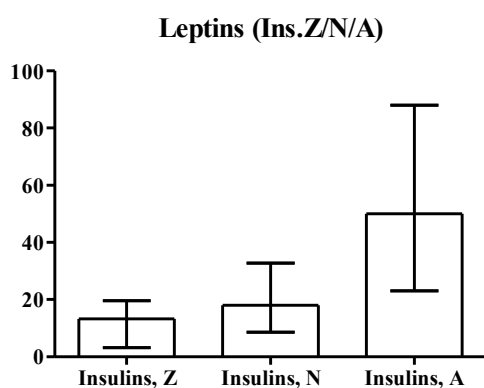
(I)

leptīns	Insulīns, Z	Insulīns, N	Insulīns, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	13,3 (3,2 – 19,6)	17,9 (8,6 – 32,8)	49,9 (22,9 – 87,5)
Paraugu skaits	8	70	8
Būtiski atšķirīgās grupas (p<0,05)			>Z
	<A	<A	>N
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Kruskal-Wallis tests		
Datu transformācija	Netransformēti dati		

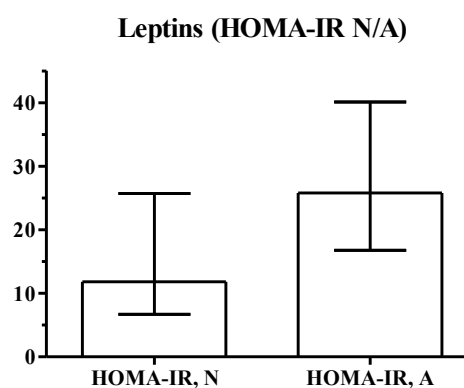
(II)

leptīns	HOMA-IR, N	HOMA-IR, A
Mediāna (25% – 75% kvartīles)	11,8 (6,7 – 25,7)	25,8 (16,8 – 40,1)
Paraugu skaits	49	37
Stat.testis grupu salīdzināšanai	Mann Whitney tests	
Datu transformācija	Netransformēti dati	

(I)



(II)



84.attēls. Leptīna seruma koncentrācijas (ng/ml) pētījuma grupās:
(I) ar pazeminātu (Z), normai atbilstošu (N) un paaugstinātu (A) tukšas dūšas insulīna koncentrāciju asinīs;
(II) ar normai atbilstošu (N) un grupā ar paaugstinātu (A) insulīna rezistences indeksu HOMA.

116.tabula. Leptīna seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

Leptīns									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m., PU	tendence	*	Pearson	log	sqrt	67	-0,19	0,1155	0,04
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	log	sqrt	67	-0,22	0,0708	0,05
LDI silt.t.1.m., PU	*	*	Pearson	log	log	67	-0,24	0,0474	0,06
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	*	**	Pearson	log	log	67	-0,29	0,0191	0,08
LDI silt.t.1.m., %	tendence	*	Pearson	log	log	67	-0,19	0,1260	0,04

117.tabula. Rezistīna seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

Rezistīns									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.1.m., laiks	tendence	*	Pearson	log	log	98	-0,15	0,1291	0,02

118.tabula. Leptīna seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

Leptīns									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-Selektīns	tendence	*	Pearson	log	log	71	0,19	0,1074	0,04
MCP-1	tendence	*	Pearson	log	log	85	0,16	0,1501	0,02
CRP	***	**	Pearson	log	log	68	0,45	0,0001	0,2
IL-6	*	**	Spearman	n	n	75	0,29	0,0103	
MPO	tendence	*	Spearman	n	n	71	0,19	0,1043	
IL-1ra	*	**	Spearman	n	n	63	0,28	0,0258	
PAI-a	***	**	Pearson	log	log	74	0,44	P<0.0001	0,19
PAI-t	*	*	Pearson	log	sqrt	79	0,23	0,0386	0,05
MMP-9	tendence	*	Pearson	log	log	72	0,18	0,1218	0,03
rezistīns	tendence	*	Pearson	log	log	75	0,22	0,0583	0,05

119.tabula. Rezistīna seruma koncentrācijas korelācijas ar citiem pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem.

Rezistīns									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korelācijas koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
CRP	tendence	*	Pearson	log	log	119	0,14	0,1375	0,02
TNF-α	*	*	Spearman	n	n	136	0,18	0,0392	
MPO	***	**	Pearson	log	log	77	0,59	P<0.0001	0,34
IL-1ra	tendence	*	Spearman	n	n	115	0,18	0,0553	
IL-10	*	**	Spearman	n	n	41	0,36	0,0211	
IL-2	*	**	Spearman	n	n	75	0,26	0,0221	
IFN-γ	*	*	Spearman	n	n	99	0,22	0,0323	
PAI-t	*	*	Pearson	log	sqrt	120	0,21	0,0233	0,04
TGF-α	*	*	Spearman	n	n	116	0,19	0,0431	
VEGF	tendence	**	Pearson	log	log	30	0,27	0,1477	0,07
MMP-9	***	**	Pearson	log	log	118	0,43	P<0.0001	0,18
leptīns	tendence	*	Pearson	log	log	75	0,22	0,0583	0,05
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
sICAM-1	tendence	*	Spearman	n	n	114	-0,16	0,0840	
MCP-1	tendence	*	Spearman	n	n	117	-0,16	0,0864	

3. Glikozes līmeņa homeostāzes rādītāju korelācijas ar endotēlija funkcijas raksturojošajiem rādītājiem

Glikozes koncentrācijai serumā (tukšā dūšā), insulīna rezistences indekss HOMA un C-peptīda koncentrācijai ir pozitīvas korelācijas ar asins bazālās perfūzijas mērījumiem. Insulīna koncentrācija korelē ar ādas temperatūru. IGF-1 koncentrācijai ir pretēja – negatīva korelācija ar bazālo perfūziju. Glikozes, insulīna, C-peptīda un glikozilētā hemoglobīna koncentrācijām serumā, kā arī insulīna rezistences indeksam ir negatīvas korelācijas ar endotēlija atkarīgās vazodilatācijas intensitātēm, turpretī IGF-1 koncentrācijai ir pozitīva korelācija ar endotēlija atkarīgo acetilholīna inducēto vazodilatācijas intensitāti.

Insulīna un C-peptīda koncentrācijām, kā arī insulīna rezistences indeksam ir negatīvas korelācijas arī ar endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitāti (siltuma inducētas vazodilatācijas testa pirmo maksimumu perfūzijas līknē). Vienāda virziena korelācijas gan ar endotēlija mediēto, gan endotēlija neatkarīgo vazodilatāciju, iespējams, liecina par šo molekulu ietekmi uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām, nevis endotēlija šūnām.

Tā kā IGF-1 nav korelāciju ar endotēlija neatkarīgo vazodilatāciju, bet ir pozitīva korelācija ar endotēlija mediētās vazodilatācijas intensitāti, var secināt, ka IGF-1 sekmē endotēlija šūnu vazodilatējošo aktivitāti.

Kopsavilkums par glikozes homeostāzē iesaistīto šo rādītāju statistisku būtiskajām korelācijām ar vazodilatācijas testu rādītājiem apkopots 120. un 121. tabulās, bet korelāciju skaitliskās vērtības katram no rādītājiem – 122., 123., 124. 125., 126. un 127. tabulās.

Glikozes, insulīna un insulīna rezistences indekam HOMA ir pozitīvas korelācijas ar adhēzijas molekulu, CRP, leptīna, MPO, MMP-9 un fibrinolīzi kavējošā faktora PAI-1 koncentrācijām, bet negatīvas korelācijas – ar adiponektīnu. Insulīna koncentrācija un insulīna rezistences indekss (bet ne glikozes koncentrācija) pozitīvi korelē arī hemokīnu MCP-1, proinflammatorajiem citokīniem IL-6 un TNF α , endotelīnu, VEGF un rezistīnu, kā arī ar iekaisumu kavējošajiem faktoriem IL-10 un IL-1ra. IGF-1 koncentrācijas korelācijas ar adhēzijas molekulām, hemokīniem, proinflammatorajiem faktoriem, VEGF un leptīnu ir negatīvas – tāpat kā vazodilatācijas testu parametru gadījumā, pretējas insulīna koncentrācijas korelācijām. Izņēmums ir rezistīns, ar kuru gan insulīnam, gan IGF-1 ir pozitīvas korelācijas.

Kopsavilkums par glikozes homeostāzē iesaistīto šo rādītāju statistisku būtiskajām korelācijām ar vazodilatācijas testu rādītājiem apkopots 128. tabulā, bet korelāciju skaitliskās vērtības katram no rādītājiem – 129., 130., 131. 132., 133. un 134. tabulās.

120.tabula. Glikozes un insulīna (tukšas dūšas) seruma koncentrāciju un insulīna rezistences indeksa HOMA korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

glikoze		insulīns		HOMA	
Pozitīvas korelācijas (PK, $p < 0,05$) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, $p = 0,05 - 0,15$)					
<i>Bazālā perfūzija</i>					
LDI ach.t.baz., PU	PK			LDF PORH baz., PU	PT
LDF PORH baz., PU	PK			ādas temp.	PT
Negatīvas korelācijas (NK, $p < 0,05$) un negatīvu korelāciju tendences (NT, $p = 0,05 - 0,15$)					
<i>Endotēlija atkarīgā dilatācija</i>					
				LDI silt.t.2.m.-baz., PU	NT
				LDI silt.t.2.m., %	NT
LDI ach.t.m., PU	NT	LDI ach.t.m., PU	NK	LDI ach.t.m., PU	NK
LDI ach.t.m.-baz., PU	NK	LDI ach.t.m.-baz., PU	NT	LDI ach.t.m.-baz., PU	NK
LDI ach.t.m., %	NK			LDI ach.t.m., %	NK
LDF PORH m., %	NK			LDF PORH m., %	NT
<i>Siltumtesta 1.maksimums</i>					
		LDI silt.t.1.m., PU	NT	LDI silt.t.1.m., PU	NK
		LDI silt.t.1.m.-baz., PU	NK	LDI silt.t.1.m.-baz., PU	NK
LDI silt.t.1.m., %	NT	LDI silt.t.1.m., %	NT	LDI silt.t.1.m., %	NK
		LDI silt.t.1.m., laiks	NK	LDI silt.t.1.m., laiks	NK

121.tabula. Glikozilētā hemoglobīna, C-peptīda un IGF-1 seruma koncentrāciju korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

glik.Hb		C-peptīds		IGF-1	
Pozitīvas korelācijas (PK, $p < 0,05$) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, $p = 0,05 - 0,15$)					
<i>Bazālā perfūzija</i>					
		LDI silt.t.baz., PU	PK		
		LDI ach.t.baz., PU	PT		
<i>Endotēlija atkarīgā dilatācija</i>					
				LDI ach.t.m-baz., PU	PT
				LDI ach.t.m., %	PK
<i>Maksimumu laiki</i>					
LDF PORH m, laiks	PT				
Negatīvas korelācijas (NK, $p < 0,05$) un negatīvu korelāciju tendences (NT, $p = 0,05 - 0,15$)					
<i>Bazālā perfūzija</i>					
				LDI ach.t.baz., PU	NK
<i>Endotēlija atkarīgā dilatācija</i>					
		LDI silt.t.2.m-baz., PU	NT		
		LDI silt.t.2.m., %	NK		
LDI ach.t.m., PU	NK				
LDI ach.t.m-baz., PU	NK				
LDI ach.t.m., %	NK				
LDF PORH m., PU	NK				
LDF PORH m-baz., PU	NK				
<i>Siltumtesta 1.maksimums</i>					
		LDI silt.t.1.m., %	NK		

122.tabula. Glikozes (tukšas dūšas) seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

Glikoze									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.baz., PU	***	**	Spearman	n	n	157	0,29	0,0002	
LDF PORH baz., PU	*	*	Spearman	n	n	133	0,20	0,0224	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.m., PU	tendence	*	Spearman	n	n	157	-0,15	0,0550	
LDI ach.t.m.-baz., PU	**	*	Spearman	n	n	157	-0,25	0,0018	
LDI ach.t.m., %	***	**	Spearman	n	n	157	-0,38	P<0.0001	
LDF PORH m., %	*	*	Spearman	n	n	133	-0,18	0,0339	
LDI silt.t.l.m., %	tendence	*	Spearman	n	n	159	-0,13	0,0968	

123.tabula. Insulīna (tukšas dūšas) seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

Insulīns									
	Ticamība (p) – augsta*** / zema* / tendence	Ciešums (r) – vāja* / vidēja** / cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
ādas temp.	*	*	Spearman	n	n	161	0,20	0,0116	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.m., PU	*	*	Pearson	log	sqrt	156	-0,16	0,0451	0,03
LDI ach.t.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	log	sqrt	156	-0,15	0,0676	0,02
LDI silt.t.l.m., PU	tendence	*	Pearson	log	log	158	-0,15	0,0568	0,02
LDI silt.t.l.m.-baz., PU	*	*	Pearson	log	log	158	-0,18	0,0257	0,03
LDI silt.t.l.m., %	tendence	*	Pearson	log	log	158	-0,15	0,0661	0,02
LDI silt.t.l.m., laiks	**	*	Pearson	log	log	154	-0,23	0,0034	0,06

124.tabula. Insulīna rezistences indeksa HOMA korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

HOMA-IR									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefīc. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDF PORH baz., PU	tendence	*	Pearson	log	log	133	0,13	0,1498	0,02
ādas temp.	tendence	*	Spearman	n	n	158	0,15	0,0664	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m.-baz., PU	tendence	*	Pearson	log	sqrt	155	-0,13	0,1184	0,02
LDI silt.t.2.m., %	tendence	*	Spearman	n	n	155	-0,14	0,0918	
LDI ach.t.m., PU	**	*	Pearson	log	sqrt	153	-0,22	0,0068	0,05
LDI ach.t.m.-baz., PU	**	*	Pearson	log	sqrt	153	-0,24	0,0030	0,06
LDI ach.t.m., %	*	*	Pearson	log	log	153	-0,19	0,0184	0,04
LDF PORH m., %	tendence	*	Pearson	log	log	132	-0,16	0,0614	0,03
LDI silt.t.1.m., PU	*	*	Pearson	log	log	155	-0,16	0,0480	0,03
LDI silt.t.1.m.-baz., PU	*	*	Pearson	log	log	155	-0,19	0,0201	0,03
LDI silt.t.1.m., %	*	*	Pearson	log	log	155	-0,18	0,0265	0,03
LDI silt.t.1.m., laiks	**	*	Pearson	log	log	151	-0,22	0,0078	0,05

125.tabula. Glikozilētā hemoglobīna seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

glik.Hb									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefīc. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDF PORH m., laiks	tendence	*	Spearman	n	n	60	0,19	0,1420	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.m., PU	**	**	Spearman	n	n	62	-0,34	0,0073	
LDI ach.t.m.-baz., PU	**	**	Spearman	n	n	62	-0,34	0,0068	
LDI ach.t.m., %	*	**	Spearman	n	n	62	-0,30	0,0161	
LDF PORH m., PU	*	**	Spearman	n	n	60	-0,29	0,0263	
LDF PORH m.-baz., PU	*	**	Spearman	n	n	60	-0,30	0,0205	

126.tabula. C-peptīda seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

C-peptīds									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.baz., PU	*	**	Pearson	log	log	32	0,44	0,0128	0,19
LDI ach.t.baz., PU	tendence	**	Pearson	log	log	32	0,32	0,0759	0,1
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI silt.t.2.m-baz., PU	tendence	**	Pearson	log	sqrt	32	-0,29	0,1065	0,08
LDI silt.t.2.m., %	**	**	Spearman	n	n	32	-0,46	0,0081	
LDI silt.t.1.m., %	**	**	Pearson	log	log	32	-0,46	0,0082	0,21

127.tabula. IGF-1 seruma koncentrācijas korelācijas ar vazodilatācijas testu rādītājiem.

IGF-1									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja***/cieša***	Korelācijas analīzes metode	X transf.	Y transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.m-baz., PU	tendence	*	Pearson	log	sqrt	138	0,16	0,0669	0,02
LDI ach.t.m., %	**	*	Pearson	log	log	138	0,22	0,0087	0,05
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
LDI ach.t.baz., PU	*	*	Pearson	log	log	138	-0,17	0,0452	0,03

128.tabula. Glikozes līmeņa homeostāzes rādītāju korelācijas ar pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

glikoze		insulīns		HOMA		glik.Hb		C-peptīds		IGF-1	
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)											
<i>Adhēzijas molekulas</i>											
sE-selektīns	PK	sE-selektīns	PK	sE-selektīns	PK						
sICAM-1	PK	sICAM-1	PK	sICAM-1	PK			sICAM-1	PT		
<i>Hemokīni</i>											
		MCP-1	PT	MCP-1	PK			IL-8	PK		
<i>Proinflammatorie faktori</i>											
CRP	PK	CRP	PK	CRP	PK						
		IL-6	PK	IL-6	PK						
		TNF-α	PK	TNF-α	PK						
<i>MPO</i>											
MPO	PK	MPO	PK	MPO	PK						
<i>Antiinflammatorie faktori</i>											
		IL-1ra	PT	IL-1ra	PT						
		IL-10	PK	IL-10	PT						
<i>Th1/Th2 citokīnu balanss</i>											
						IL-4	PK			IFN-γ	PT
<i>Vazokonstrikcija</i>											
		endotēlīns	PT	endotēlīns	PK						
<i>Fibrinolīzes inhibitori</i>											
PAI-a	PK	PAI-a	PK	PAI-a	PK			PAI-a	PK		
		PAI-t	PK	PAI-t	PK			PAI-t	PT		
<i>Vaskuloģenēze un remodelācija</i>											
		VEGF	PK	VEGF	PK						
MMP-9	PK	MMP-9	PK	MMP-9	PK						
<i>Taukaudi un MS</i>											
leptīns	PT	leptīns	PK	leptīns	PK					rezistīns	PK
		rezistīns	PK	rezistīns	PK						
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)											
<i>Adhēzijas molekulas</i>											
										sE-selektīns	NT
										sICAM-1	NT
<i>Hemokīni</i>											
										IL-8	NT
										MCP-1	NK
<i>Proinflammatorie faktori</i>											
										CRP	NT
IL-1α	NK									TNF-α	NK
<i>MPO</i>											
						MPO	NK	MPO	NT		
<i>Antiinflammatorie faktori</i>											
adiponektīns	NK	adiponektīns	NK	adiponektīns	NK						
IL-10	NK					IL-10	NK				
<i>Th1/Th2 citokīnu balanss</i>											
IFN-γ	NK			IFN-γ	NK			IFN-γ	NK		
<i>Vaskuloģenēze un remodelācija</i>											
TGF-α	NT									VEGF	NT
						MMP-9	NK	MMP-9	NT		
<i>Taukaudi un MS</i>											
										leptīns	NT

129.tabula. Glikozes (tukšas dūšas) seruma koncentrācijas korelācijas ar pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

Glikoze									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-selektīns	***	**	Spearman	n	n	161	0,29	0,0002	
sICAM-1	*	*	Spearman	n	n	124	0,19	0,0326	
CRP	**	**	Spearman	n	n	120	0,26	0,0038	
MPO	*	*	Spearman	n	n	77	0,23	0,0470	
PAI-a	*	**	Pearson	sqrt	log	35	0,37	0,0284	0,14
MMP-9	*	*	Spearman	n	n	185	0,15	0,0459	
leptīns	tendence	*	Spearman	n	n	86	0,20	0,0719	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-1α	*	*	Spearman	n	n	80	-0,24	0,0341	
adiponektīns	***	**	Spearman	n	n	221	-0,26	0,0001	
IL-10	*	*	Spearman	n	n	92	-0,25	0,0147	
IFN-γ	**	**	Spearman	n	n	109	-0,28	0,0034	
TGF-α	tendence	*	Spearman	n	n	163	-0,15	0,0550	

130.tabula. Insulīna (tukšas dūšas) seruma koncentrācijas korelācijas ar pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

Insulīns									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-selektīns	***	**	Pearson	log	log	160	0,34	P<0.0001	0,12
sICAM-1	**	**	Spearman	n	n	123	0,26	0,0035	
MCP-1	<i>tendence</i>	*	Pearson	log	log	207	0,12	0,0857	0,01
CRP	***	**	Pearson	log	log	120	0,44	P<0.0001	0,19
IL-6	*	*	Spearman	n	n	88	0,21	0,0490	
TNF-α	**	*	Spearman	n	n	182	0,23	0,0021	
MPO	**	*	Spearman	n	n	182	0,23	0,0020	
IL-1ra	<i>tendence</i>	*	Spearman	n	n	161	0,13	0,0996	
IL-10	**	*	Spearman	n	n	163	0,20	0,0087	
endotēlīns	<i>tendence</i>	**	Pearson	sqrt	log	35	0,30	0,0854	0,09
PAI-a	***	**	Pearson	log	log	154	0,37	P<0.0001	0,14
PAI-t	***	**	Pearson	sqrt	log	132	0,36	P<0.0001	0,13
VEGF	*	*	Pearson	log	log	104	0,24	0,0135	0,06
MMP-9	**	*	Pearson	log	log	184	0,19	0,0083	0,04
leptīns	***	**	Pearson	log	log	85	0,56	P<0.0001	0,31
rezistīns	**	*	Pearson	log	log	155	0,24	0,0023	0,06
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
adiponektīns	***	**	Pearson	log	log	220	-0,34	P<0.0001	0,11

131.tabula. Insulīna rezistences indeksa HOMA korelācijas ar pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

HOMA-IR									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-selektīns	***	**	Pearson	log	log	159	0,38	P<0.0001	0,14
sICAM-1	**	*	Spearman	n	n	119	0,25	0,0055	
MCP-1	*	*	Pearson	log	log	203	0,14	0,0413	0,02
CRP	***	**	Pearson	log	log	120	0,45	P<0.0001	0,2
IL-6	*	*	Spearman	n	n	88	0,24	0,0228	
TNF-α	**	*	Spearman	n	n	178	0,21	0,0056	
MPO	**	*	Spearman	n	n	178	0,21	0,0041	
IL-1ra	tendence	*	Spearman	n	n	157	0,15	0,0667	
IL-10	tendence	*	Spearman	n	n	159	0,14	0,0737	
endotēlīns	*	**	Pearson	sqrt	log	35	0,37	0,0284	0,14
PAI-a	***	**	Pearson	log	log	154	0,43	P<0.0001	0,18
PAI-t	***	**	Pearson	sqrt	log	132	0,33	P<0.0001	0,11
VEGF	*	*	Pearson	log	log	104	0,21	0,0340	0,04
MMP-9	**	*	Pearson	log	log	180	0,21	0,0048	0,04
leptīns	***	**	Pearson	log	log	85	0,54	P<0.0001	0,29
rezistīns	*	*	Pearson	log	log	155	0,19	0,0205	0,03
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
adiponektīns	***	**	Pearson	log	log	216	-0,36	P<0.0001	0,13
IFN-γ	*	*	Spearman	n	n	104	-0,20	0,0379	

132.tabula. Glikozilētā hemoglobīna seruma koncentrācijas korelācijas ar pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

glik.Hb									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IL-4	*	**	Spearman	n	n	32	0,44	0,0112	
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
MPO	*	**	Spearman	n	n	25	-0,40	0,0455	
IL-10	**	**	Spearman	n	n	56	-0,35	0,0078	
MMP-9	*	**	Spearman	n	n	25	-0,44	0,0268	

133.tabula. C-peptīda seruma koncentrācijas korelācijas ar pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

C-peptīds									
	Ticamība (p) – augsta***/ zema*/ tendence	Ciešums (r) – vāja*/ vidēja**/ cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
sICAM-1	tendence	**	Spearman	n	n	32	0,33	0,0611	
IL-8	*	**	Spearman	n	n	14	0,57	0,0320	
PAI-a	**	***	Pearson	log	log	12	0,75	0,0053	0,56
PAI-t	tendence	**	Pearson	sqrt	log	31	0,28	0,1285	0,08
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
MPO	tendence	**	Pearson	log	log	11	-0,58	0,0610	0,34
IFN-γ	*	**	Spearman	n	n	20	-0,45	0,0487	
MMP-9	tendence	**	Pearson	log	log	10	-0,57	0,0839	0,33

134.tabula. IGF-1 seruma koncentrācijas korelācijas ar pētījumā apskatītajiem endotēlija funkcijas raksturojošajiem molekulārajiem rādītājiem.

IGF-1									
	Ticamība (p) – augsta***/zema*/tendence	Ciešums (r) – vāja*/vidēja**/cieša***	Korelācijas analīzes metode	Y transf.	X transf.	XY pāru skaits	Korel. koefic. (r)	p	r ²
Pozitīvas korelācijas (PK, p<0,05) un pozitīvu korelāciju tendences (PT, p = 0,05 – 0,15)									
IFN-γ	tendence	*	Spearman	n	n	183	0,13	0,0897	
rezistīns	*	*	Pearson	log	log	152	0,17	0,0366	0,03
Negatīvas korelācijas (NK, p<0,05) un negatīvu korelāciju tendences (NT, p = 0,05 – 0,15)									
sE-selektīns	tendence	*	Pearson	log	log	149	-0,12	0,1444	0,01
sICAM-1	tendence	*	Spearman	n	n	185	-0,14	0,0584	
IL-8	tendence	*	Spearman	n	n	88	-0,20	0,0567	
MCP-1	*	*	Pearson	sqrt	log	73	-0,23	0,0496	0,05
CRP	tendence	*	Pearson	log	log	120	-0,16	0,0722	0,03
TNFα	*	*	Spearman	n	n	188	-0,15	0,0391	
VEGF	tendence	*	Pearson	log	log	107	-0,18	0,0700	0,03
leptīns	tendence	*	Pearson	log	log	83	-0,18	0,0964	0,03

4. Pētījumā analizēto molekulu seruma koncentrāciju mērījumu piemērotība endotēlija funkcionālā stāvokļa raksturošanai.

Tā kā endotēlija mediētājā, tāpat kā endotēlija neatkarīgajā vazodilatācijā, nozīmīga ir asinsvadu gludās muskulatūras šūnu darbība, lai novērtētu molekulāro rādītāju ietekmi uz endotēlija lomu vazodilatācijas ierosināšanā, jāapskata to saistība arī ar endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitāti. Šajā pētījumā endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas rādītājs ir siltuma inducētās vazodilatācijas testa perfūzijas līknes pirmais maksimums. Lai veiktu salīdzinājumu, 135.tabulā sakārtotas iegūtās molekulāro rādītāju korelācijas ar vazodilatācijas intensitātes rādītājiem.

Pozitīvas korelācijas ar endotēlija mediētās vazodilatācijas intensitātēm ir IL-1 (tendence) adiponektīna, IL-10, IFN γ , IL-4, PAI-a, PAI-t un TGF α koncentrācijām serumā. No šiem rādītājiem IFN γ un PAI-t ir pozitīvas korelācijas arī ar siltuma inducētās vazodilatācijas intensitātes pirmo maksimumu, tātad – arī ar endotēlija neatkarīgo vazodilatāciju. Korelācijas gan ar endotēlija atkarīgo, gan neatkarīgo vazodilatāciju, visticamāk, nozīmē, ka šie citokīni ietekmē asinsvadu gludās muskulatūras šūnas, nevis endotēlija šūnas. Līdz ar to, var secināt, ka endotēlija šūnu vazodilatējošo aktivitāte pieaug līdz ar adiponektīna, IL-10, IL-4 un PAI-1 aktīvās formas koncentrāciju palielināšanos serumā.

Rādītāja TGF α pārliecinošā pozitīvā korelācija ar postokluzīvās cērpkošās asinsplūsmas inducēto hiperēmijas intensitāti un negatīvās korelācijas korelācijas ar siltuma inducēto gan endotēlija atkarīgās, gan endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas intensitātēm liecina par sarežģītāku TGF α ietekmi uz vazodilatācijas procesiem, kas, visticamāk, ietver vairākus mehānismus, kuru izpēte neatbilst šī darba mērķim. Iegūtais TGF α neviennozīmīgo korelāciju rezultāts izslēdz šo rādītāju no endotēlija disfunkcijas novērtēšanai piemēroto rādītāju saraksta.

Negatīvas korelācijas ar endotēlija mediētās vazodilatācijas intensitāti ir sE-selektīna, sICAM-1, IL-8, MCP-1, TNF α , MPO, MMP-9 un VEGF koncentrācijām serumā, kā arī (tendences) IL-6 un leptīna koncentrācijām. No šiem rādītājiem IL-8, MCP-1, IL-6, MPO, MMP-9 un leptīnam ir negatīvas korelācijas arī ar endotēlija neatkarīgo vazodilatāciju, kas, kā iepriekš minēts, drīzāk liecina par to ietekmi uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnu funkcijām, nevis uz endotēlija šūnu vazodilatējošo aktivitāti. Tātad var secināt, ka endotēlija šūnu vazodilatējošo aktivitāte pazeminās, ja pieaug sE-selektīna, sICAM-1, TNF α un VEGF koncentrācijas serumā.

135.tabula. Pētījumā analizēto molekulu seruma koncentrāciju korelācijas ar endotēlija mediētās vazodilatācijas (EMV) intensitāti un endotēlija neatkarīgās vazodilatācijas (ENV) intensitāti

Pozitīvas korelācijas un tendences				Negatīvas korelācijas un tendences			
EMV		ENV		EMV		ENV	
<i>Ach.t.m.</i>	<i>PORH m.</i>	<i>Silt.t.2.m.</i>	<i>Silt.t.1.m.</i>	<i>Ach.t.m.</i>	<i>PORH m.</i>	<i>Silt.t.2.m.</i>	<i>Silt.t.1.m.</i>
				sE-selektīns			
					sICAM-1	<i>sICAM-1</i>	
					<i>IL-8</i>	IL-8	IL-8
					<i>MCP-1</i>	MCP-1	MCP-1
<i>IL-1</i>							
						<i>IL-6</i>	IL-6
				TNFα		<i>TNFα</i>	
				MPO		MPO	MPO
adiponektīns							
<i>IL-10</i>	IL-10						
IFNγ		IFNγ	IFNγ				
		IL-4					
		PAI-a					
		PAI-t	PAI-t				
	TGFα			<i>TGFα</i>		TGFα	TGFα
				MMP-9		MMP-9	MMP-9
					VEGF		
						<i>leptīns</i>	leptīns

5. Atšķirīgām endoteliālās disfunkcijas attīstības stadijām raksturīgās serumā nosakāmās signālmolekulas.

Vadoties pēc literatūras datiem un vispārpieņemtās teorijas par endoteliālās disfunkcijas attīstību, tika izveidotas četras pētījuma grupas, kas atspoguļotu atšķirīgas endoteliālās disfunkcijas pakāpes un/vai tipus:

- 1) ED0 – kontroles grupa;
- 2) ED1 – personas ar metabolo sindromu, kur galvenie endotēlija disfunkciju izraisītie faktori ir taukaidu (adipocītu un taukaidos ienākušo imūnšūnu) producētie iekaisuma faktori, ko var papildināt paaugstināts holesterīna līmenis un/vai nevēlamas izmaiņas lipoproteīnu frakcijās, un/vai nesen izveidojusies insulīna rezistence;
- 3) ED2 – personas ar otrā tipa cukura diabētu, kur ED1 grupas endotēlija disfunkciju izraisītajiem faktoriem pievienojas diagnostiski apstiprināta insulīna rezistence – insulīna signalizācijas un cirkulējošās glikozes koncentrācijas homeostāzes traucējumu klātbūtne, kas ilgākā laika periodā nelabvēlīgi ietekmējusi asinsvadu endotēliju,
- 4) ED3 – personas ar konstatētiem aterosklerotiskiem asinsvadu bojājumiem, kas, neatkarīgi no sākotnējā bojājumu izraisītajā stimula, ietver endotēlija aktivācijas (disfunkcijas) komponentu, līdz ar to šī grupa pat var tikt uzskatīta par endoteliālās disfunkcijas “pozitīvo kontroli”.

Salīdzinot iespējamo endoteliālās disfunkcijas rādītāju izmaiņas minētajās četrās pētījuma grupās, var secināt sekojošo:

- 1) pirmo endotēlija disfunkcijas pakāpi raksturo:
 - paaugstināta bazāla asins perfūzija ādas mikrocirkulācijā un pazemināta endotēlija atkarīgā vazodilatorā atbilde pret siltuma stimulu;
 - pazemināta adiponektīna koncentrācija asinīs,
 - paaugstināta hemokīna MCP-1, iekaisuma faktoru CRP, TNF α un MPO, fibrinolīzes inhibitora PAI-1 un matriksu šķeļošā enzīma MMP-9 koncentrācija asinīs;
- 2) otro endotēlija disfunkcijas pakāpi raksturo:
 - paaugstināta bazālā asins perfūzija un pazemināta endotēlija atkarīgā vazodilatorā atbilde pret siltuma un acetilholīna stimuliem;
 - paaugstināta endotēlija atkarīgā vazodilatorā atbilde pret postokluzīvās cērpjotās

asinsplūsmas stimulu, kas ir pretrunā ar sagaidāmo un, iespējams, ir skaidrojama ar stipri paaugstinātu bazālo asins perfūziju šajā grupā;

- pazemināta adiponektīna un **INF γ** koncentrācija asinīs;
- paaugstināta **adhēzijas molekulu sE-selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1**, iekaisuma faktoru **CRP, IL-6**, **TNF α** un **MPO**, **vazokonstriktorā faktora endotelīna 1** un fibrinolīzes inhibitora **PAI-1** koncentrācija asinīs;
- šai pakāpei netika konstatēta MMP-9 paaugstināta koncentrācija asinīs, kas tika konstatēta pirmās ED pakāpes gadījumā

3) trešo endotēlija disfunkcijas pakāpi raksturo:

- pazemināta endotēlija atkarīgā vazodilatatorā atbilde pret siltuma un acetilholīna stimuliem;
- šai pakāpei netika konstatēta paaugstināta bazālā asins perfūzija;
- pazemināta adiponektīna un **INF γ** koncentrācija asinīs;
- paaugstināta adhēzijas molekulu **sE-selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1**, iekaisuma faktoru **CRP, IL-6, TNF α** un **MPO**, **vazokonstriktorā faktora endotelīna 1**, fibrinolīzes inhibitora **PAI-1** koncentrācija asinīs, matriksu šķeļošā enzīma **MMP-9** un adipocītu producētā **leptīna** koncentrācija asinīs.

TĒZES

1. Endotēlija šūnu vazodilatējošā aktivitāte pieaug līdz ar adiponektīna, IGF-1, IL-10 un IL-4 koncentrāciju palielināšanos serumā.

2. Endotēlija šūnu vazodilatējošā aktivitāte pazeminās, ja pieaug sE-selektīna, sICAM-1, TNF α un VEGF koncentrācijas serumā.

3. Pirmo endotēlija disfunkcijas pakāpi (ED1), salīdzinot ar kontroles grupu, raksturo pazemināta endotēlija atkarīgā vazodilatatorā atbilde pret siltuma stimulu, pazemināta adiponektīna koncentrācija un paaugstinātas MCP-1, CRP, TNF α MPO, PAI-1 un MMP-9 koncentrācijas serumā, otrās endotēlija disfunkcijas pakāpes grupā (ED2) jau nosauktās atšķirības papildina paaugstinātas sE-selektīna, sICAM-1, sVCAM-1, IL-6 un endotēlija 1 koncentrācijas, bet trešās endotēlija disfunkcijas pakāpes grupā (ED3) visas nosauktās atšķirības papildina paaugstināta leptīna koncentrācija serumā.

PATEICĪBAS

Izsaku pateicību darba vadītājam dr.biol.,asoc.prof. Pēterim Tretjakovam par ieguldījumu šī darba un tā rezultātus atspoguļojošo publikāciju tapšanā, darba zinātniskajam konsultantam dr.h.biol.,prof. Jurim I.Aivaram par vērtīgajiem ieteikumiem darba kvalitātes uzlabošanā un kolēģei dr.biol. Antrai Jurkai par palīdzību lielā datu apjoma ieguvē, kā arī – visiem kopā – par atbalstošo un atsaucīgo attieksmi ar darba tapšanu saistītajos jautājumos.

LITERATŪRA

1. **Abu-Soud HM, Hazen SL.** Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem.*, 2000;275:37524-37532.
2. **Abbas, A.K., Lichtman A.H., Pillai S.** Cellular and molecular immunology. 6th ed., 2007, *Saunders Elsevier inc.*: 30-35
3. **Abdella N.A., Mojiminiyi O.A., Moussa M.A., et al.** Plasma leptin concentration in patients with Type 2 diabetes: relationship to cardiovascular disease risk factors and insulin resistance. *Diabet. Med.*, 22; 2005; 278–285.
4. **Ahmed I., Goldstein B.J.** Insulin and endothelial function: a brief review. *Insulin*, 2008, 3 : 185 – 188.
5. **Aldhahi W., Hamdy O.** Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes, *Curr. Diab. Rep.*, 3; 2003; 293–298.
6. **Anderssohn M, Schwedhelm E, Lüneburg N, Vasan RS, Böger RH.** Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2010, no 7: 105, 106 – 113.
7. **Andersson J, Libby P, Hansson GK.** Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clinical Immunology*, 2010, no 134, 33–46.
8. **Anklesaria P., Teixeira J., Laiho M., Pierce J.H., Greenberger J.S., Massague J.** Cell-cell adhesion mediated by binding of membrane-anchored transforming growth factor alpha to epidermal growth factor receptors promotes cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 87: 3289-3293 (1990)
9. **Arnhold J.** Free radicals — friend or foes? Properties, Functions, and Secretion of Human Myeloperoxidase. *Biochemistry (Moscow)*, Vol. 69, No. 1, 2004, pp. 4-9
10. **Avogaro A, Kreutzenberg SV, Fadini GP,** Endothelial dysfunction: Causes and consequences in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2008, no 82, 94 – 101.
11. **Berghoff M., Kathpal M., Kilo S., Hilz M.J., Freeman R.** Vascular and neural mechanisms of Ach-mediated vasodilatation in the forearm cutaneous microcirculation. *J Appl Physiol.*, 2002; 92(2):780-8

12. **Berry CE, Hare JM**, Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol*, 2004, 555.3, 589 – 606.
13. **Binder BR, Christ G, Gruber F, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M, Mihaly J, Prager GW**, Plasminogen Activator Inhibitor 1: Physiological and Pathophysiological Roles. *News Physiol Sci*, 2002, no.17, 56 – 61.
14. **Boger RH**, The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research*, 2003, no 59, 824 – 833.
15. **Brevetti G, Schiano V, Chiariello M**, Endothelial dysfunction: A key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis*, 2008, no 197, 1 – 11.
16. **Brownlee M**, The Pathobiology of Diabetic Complications, *Diabetes*, 2005, vol 54, 1615 – 1624.
17. **Brunsgaard H**. Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in elderly populations. *Eur. Cytokine Netw.*, 13; 2002; 389–391.
18. **Caballero A.E.** Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes.Res.* 11:1278-1289
19. **Escandon JC, Cipolla M**, Diabetes and Endothelial Dysfunction: A Clinical Perspective. *Endocrine Reviews*, 2001, no 22(1), 36 – 52.
20. **Cao R., Brakenhielm E., Wahlestedt C., Thyberg J., Cao Y.** Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *PNAS*, 2001, vol.98, no 11, 6390 – 6395.
21. **Cao Y.** Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J. Clin Invest.*, 2007; 117(9):2362
22. **Capoluongo E, Pitocco D, Lulli P et al.** Inverse correlation between serum free IGF-1 and IGFBP-3 levels and blood pressure in patients affected with type 1 diabetes. *Cytokine*, 2006;34(5–6):303–11.
23. **Chatzizisis YS, Edelman ER, Stone PH, Feldman CL, Coskun AU, Jonas M.** Molecular, Cellular, and Vascular Behavior. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, Vol. 49, No. 25, 2379 – 2393.
24. **Coppack S. W.** Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc.*, 2001, 60:349–356.
25. **Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ et al.** Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein (MCP-1) in human endothelial and smooth muscle cells. *PNAS*, 1990; 87: 5134–8

26. **Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE**, Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2005, no 16, 421–439
27. **Derynck R.** The physiology of transforming growth factor-alpha. *Advances in Cancer Research*, 1992, 58: 27-52
28. **Drenckhahan D, Ness W.** The endothelial contractile cytoskeleton, *Vascular Endothelium. Physiology, Pathology, and Therapeutic opportunities*. Edited by: Born GVR, Schwartz CJ. Stuttgart, Schattauer-Verlag; 1997:1-25.
29. **Eichorn W., Auer T., Voy E. D., Hoffmann K.** Laser Doppler imaging of axial and random pattern flaps in the maxillo-facial area. A preliminary report. *J.Craniomaxillofac. Surg.*, 1994; 22: 301-306.
30. **Elam M, Olausson B, Skarphedinsson JO, Wallin BG.** Does sympathetic nerve discharge affect the firing of polymodal C-fibre afferents in humans? *Brain.* ,1999 Dec;122 (Pt 12):2237-44.
31. **Endemann DH, Schiffrin EL**, Endothelial Dysfunction, *J Am Soc Nephrol*, 2004, no 15, 1983 – 1992.
32. **Esmon C.T.** The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*, 2005, 131, 417–430
33. **Esper R. J., Nordaby R. A., Vilarino J. O., Paragano A., Cacharron J. L., Machado R.** Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.*, 2006; 5: 4.
34. **Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al.** Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2000;102:1000 –1006.
35. **Franzeck UK, Stengele B, Panradl U, Wahl P, Tillmanns H.** Cutaneous reactive hyperemia in short-term and long-term type I diabetes--continuous monitoring by a combined laser Doppler and transcutaneous oxygen probe. *Vasa.*, 1990;19(1):8-15.
36. **Galis Z.S, Khatri J.J.** Matrix Metalloproteinases in Vascular Remodeling and Atherogenesis: The Good, the Bad, and the Ugly. *Circ. Res.* 2002;90;251-262
37. **Gaugler MH**, A unifying system: does the vascular endothelium have a role to play in multi-organ failure following radiation exposure?, *The British Institute of Radiology*, 2005, 100 – 103.
38. **Genersch E., Hayeß K., Neuenfeld Y., Haller H.** Sustained ERK phosphorylation is necessary but not sufficient for MMP-9 regulation in endothelial cells: involvement of Ras-dependent and -independent pathways. *Journal of Cell Science*, 2000; 113, 4319-4330

39. **Guyton, Hall, 2000.** Textbook of medical physiology. 10th ed., 2006, *Harcourt International Edition, 181-184.*
40. **Heald A, Stephens R, Gibson JM.** The insulin-like growth factor system and diabetes. *Diabet Med*, 2006;23:1–17.
41. **Hills, CE Brunskill, N. J.** Intracellular Signalling by C-Peptide (Review). *Exp. Diabetes Res.*, 2008, doi:10.1155/2008/635158
42. **Houben A. J., Schaper N. C., Slaaf D. W., Tangelder G., J., Nieuwenhuijzen Kruseman A.C.** Skin blood cell flux in insulin-dependent diabetic subjects in relation to retinopathy or incipient nephropathy. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1992; 22: 67-72.
43. **Hürlimann D., Ruschitzka F., T.F. Lüscher T.F.,** The relationship between the endothelium and the vessel wall. *European Heart Journal Supplements*, 2002, 4 (Supplement A), A1–A7
44. **Jagren C., Gazelius B., Ihrman-Sandal C., Lindbland L.E., Ostergen J.** Skin microvascular dilatation response to acetylcholine and sodium nitroprusside in peripheral arterial disease. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2002, 22: 370–374
45. **Jeng J. C., Bridgeman A., Shivnan L., Thornton P. M., Alam H., Clarke T. J., Jablonski K. A., Jordan M. H.** Laser Doppler imaging determinēs for excision and grafting in advance of clinical judgement: a prospective blinded trial. *Burns*, 2003; 29: 665-670.
46. **Johansson G.S., Chisalita S.I., Arnqvist H.J.** Human microvascular endothelial cells are sensitive to IGF-I but resistant to insulin at the receptor level. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 296, 2008, 58–63
47. **Joyner M. J., Dietz N. M.** Nitric Oxide and vasodilation in human limbs. *J Appl Physiol.*, 1997; 83(6):1785-96
48. **Ju WD, Velu TJ, Vass WC, Papageorge AG, Lowy DR.** Tumorigenic transformation of NIH 3T3 cells by the autocrine synthesis of transforming growth factor alpha. *New Biol.* 1991 Apr;3(4):380–388.
49. **Juul A, Scheike T, Davisen M, et al.** Low serum insulin-like growth factor 1 is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939–44.
50. **Katusic ZS,** Vascular endothelial dysfunction: does tetrahydrobiopterin play a role?, *AJP-Heart Circ Physiol*, 2001, no 281, 981 – 985.
51. **Kellog D. L., Liu Y., Koshiba I. F., O'Donnell D.** Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans. *J Appl Physiol.*, 1999 ;86(4):1185-90.

52. **Kellog D. L., Zhao J. L., Coey U., Green J.V.** Acetylcholine-induced vasodilation is mediated by nitric oxide and prostaglandins in human skin. *J Appl Physiol.*, 2005 98: (2) 629-632 .
53. **Khazaei M., Moien-Afshari F., Laher I.** Vascular endothelial function in health and diseases. *Pathophysiology* 15, 2008, 49–67.
54. **Klede M., Clough G., Litschetzki G., Schmelz M.** The Effect of the Nitric Oxide Synthase Inhibitor N-Nitro-L-Arginine-Methyl Ester on Neuropeptide-Induced Vasodilataion and Protein Extravasation in Human Skin. *J Vasc Res.*, 2003;40(2):105-14.
55. **Kobashi, C., Urakaze, M., Kishida, M., Kibayashi, E., Kobayashi, H., Kihara, S., Funahashi, T., Takata, M., Temaru, R., Sato, A., Yamazaki, K., Nakamura, N., Kobayashi, M.** Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ. Res.*, 2005, 97, 1245–1252.
56. **Kvandal P., Stefanovska A., Veber M., Kvermmo H. D., Kirkeboen K. A.** Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvasc Res.*, 2003;65(3):160-71.
57. **Landim M.B.P., Casella Filho A., Chagas A.C.P.** Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis. *Clinics* 2009;64(5):471-8.
58. **Ledoux J., Werner M.E., Brayden J.E., Nelson M.T.** Calcium-Activated Potassium Channels and the Regulation of Vascular Tone. *Physiology*, 2006, 21:(1), 69-78.
59. **Lee C.C., Huang T.S.** Plasminogen Activator Inhibitor-1: The Expression, Biological Functions, and Effects on Tumorigenesis and Tumor Cell Adhesion and Migration. *MedUnion Press*, 2005, 1(1), 25 – 33.
60. **Lehtihet M., Jorneskog G., Alvarsson M., Bavenholm P., Katz A., Efendic S., Ostenson C.G., Kuhl J., Brismar K.** Low IGFBP-1 is a marker of impaired skin vascular response to both endothelial and non-endothelial stimulation in healthy males, Diabetes & Metabolic Syndrome. *Clinical Research & Reviews*, 2009, 3, 103 – 108.
61. **Lekakis J., Abraham P., Balbarini A., Blann A., Boulanger C.M., Cockcroft J., Cosentino F., Deanfield J., Gallino A., Ikonmidis I., Kremastinos D., Landmesser U., Protogerou A., Stefanadis C., Tousoulis D., Vassalli G., Vink H., Werner N., Wilkinson I., Vlachopoulos C.** Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 2011, 1 – 15.

62. **Li Y., Wu H., Khadori R., Song Y.H., Lu Y.W., Geng Y.L.** Insulin-like growth factor-1 receptor activation prevents high glucose-induced mitochondrial dysfunction, cytochrome-c release and apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, no 384, 259 – 264.
63. **Liebner S., Cavallaro U., Dejana E.** The Multiple Languages of Endothelial Cell-to-Cell Communication, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006, no 26, 1431 – 1438.
64. **Liu P., Zhou B., Gu D., Zhang L., Han Z.** Endothelial progenitor cell therapy in atherosclerosis: A double-edged sword? *Ageing Research Reviews*, 8, 2009, 83 – 93.
65. **Lundberg A.M., Hansson G.K.** Innate immune signals in atherosclerosis. *Clinical Immunology*, 2010, no 134, 5 – 24.
66. **Ma W., Pober J.S.** Human Endothelial Cells Effectively Costimulate Cytokine Production by, But Not Differentiation of, Naive CD41⁺ T Cells. *The Journal of Immunology*, 1998, no 161, 2158 – 2167.
67. **Mantovani A., Bussolino F., Dejana E.** Cytokine regulation of endothelial cell function. *The FASEB journal*, 1992, vol 6, 2591 – 2596.
68. **Manzella D., Ragno E., Abbatecola A.M., Grella R., Paolisso G.** Residual C-peptide secretion and endothelial function in patients with TypeII diabetes. *Clinical Science*, 2003, 105, 113-118.
69. **Marelli –Berg F.M., Okkenhaug K., Mirenda V.** A two-signal model for T cell trafficking. *ScienceDirect*, 2007, vol 28, no 6, 267 – 271.
70. **Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28: 412-419.
71. **Meigs J.B., Hu F.B., Rifai N., Manson J.E.** Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*, 2004, vol 291, no 16, 1978 – 1985.
72. **Mead J.E., Fausto N.** Transforming growth factor alpha may be a physiological regulator of liver regeneration by means of an autocrine mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 1989, 86: 1558-1562.
73. **Mehta R., Shapiro A.D.** Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Haemophilia*, 2008, no 14, 1255 – 1260.
74. **Minson C.T., Berry L.T., Joyner M.J.** Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol.*, 2001, 91: 1619-1626.

75. **Murrow J.R., Mheid I.A., Kavtaradze N., Ali S., Aznaouridis K., Ozkor M., Jorgensen J., Dhawan S., Syed H., Patel R., Hooper W.C., DeStareck C., Alexander R.W., Quyyumi A.** Association of plasma matrix metalloproteinase 9 levels with subclinical atherosclerosis and vascular stiffness in healthy subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55; A169.E1589
76. **Nitert, M.D., Chisalita, S.I., Olsson, K., Bornfeldt, K.E., Arnqvist, H.J.** IGF-I/insulin hybrid receptors in human endothelial cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2005, 229, 31–37.
77. **O'Connor J.C., McCusker R.H., Strle K., Johnson R.W., Dantzer R., Kelley K.W.,** Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: At the interface of immunology and endocrinology. *Cellular Immunology*, 2008, no 252, 91 – 110.
78. **Ouchi N., Kihara S., Arita Y., et al.** Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999, 100, 2473–2476.
79. **Ozkor M.A., Quyyumi A.A.** Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor and Vascular Function. *Cardiology Research and Practice*, 2011, Article ID 156146.
80. **Pandiella A., Massague J.** Transforming growth factor-alpha. *Biochemical Society Transactions*, 1991, 19: 259-262.
81. **Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET.** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000;102: 2165–2168.
82. **Peterson T.E., Katusic Z.S.** Transcribing the Cross-Talk of Cytokine-Induced Tetrahydrobiopterin Synthesis in Endothelial Cells. *Journal of the American Heart Association*, 2005, no 96, 141 – 143.
83. **Podrez E.A., Schmitt D., Hoff H.F., Hazen S.L.** Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest.*, 1999;103:1547-1560.
84. **Pyke K.E., Tschakovsky M.E.** The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol.*, 2005; 568(Pt 2):357-69
85. **Rendell M., Bamisedum O.** Diabetic cutaneous microangiopathy. *American Journal of Medicine*, 1992; 93(6): 611-618.
86. **Ridker PM.** High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2001;103:1813–8.

87. **Schinner, S., Kempf, K., Overmann, H., Willenberg, H.S., Schott, M., Rose, B., Scherbaum, W.A., Herder, C.** Association of impaired glucose metabolism in morbid obesity with hypoadiponectinaemia. *Exp. Clin.Endocrinol. Diabetes*, 2008, **116** (Suppl 1), S64–S69.
88. **Schreiber A.B., Winkler M.E., Derynck R.** Transforming growth factor alpha: a more potent angiogenic mediator than epidermal growth factor. *Science*, 1986, **232**: 1250-1253
89. **Seccia T. M., Maiolino G., Pessina A. C., Rossi G. P.** The Molecular Basis of the Interplay between Endothelin–1 and Nitric Oxide and its Relevance for Atherosclerosis and Arterial and Pulmonary Hypertension. *Vascular Disease Prevention*, 2005; **2**: 53 – 66.
90. **Sell, H., Dietze-Schroeder, D., Kaiser, U., Eckel, J.** Monocyte chemotactic protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Endocrinology*, 2006, **147**(5), 2458–2467.
91. **Siddle, K., Urso, B., Niesler, C.A., Cope, D.L., Molina, L., Surinya, K.H., Soos, M.A.,** Specificity in ligand binding and intracellular signalling by insulin and insulinlike growth factor receptors. *Biochem. Soc. Trans.*, 2001; **29**, 513–525.
92. **Stephens D., Charkoudian N., Benevento J., Johnson J., Saumet J.** The influence of topical capsaicin on the local thermal control of skin blood flow in humans. *J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 2001; **281**: 894 – 901.
93. **Siddle, K., Urso, B., Niesler, C.A., Cope, D.L., Molina, L., Surinya, K.H., Soos, M.A.,** Specificity in ligand binding and intracellular signalling by insulin and insulinlike growth factor receptors. *Biochem. Soc. Trans.*, 2001; **29**, 513–525.
94. **Stromberg K., Collins. T.J., Gordon. A.W. et al.** Transforming growth factor-alpha acts as an autocrine growth factor in ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Research* **52**: 341-347 (1992)
95. **Szocs K.** Endothelial Dysfunction and Reactive Oxygen Species Production in Ischemia/Reperfusion and Nitrate Tolerance. *Gen. Physiol. Biophys.*, 2004, **23**, 265 – 295.
96. **Taleb S., Herbin O., Ait-Oufella H., Verreth W., Gourdy P., Barateau V., Merval R., Esposito B., Clement K., Holvoet P., Tedgui A., Mallat Z.** Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2007 **27** (12): 2691–2698.

97. **Thatcher T.N., Gambillara V., Riche F., Silacci P., Steriopulos N., da Silva R.F.** Regulation of arginase pathway in response to wall shear stress. *Atherosclerosis*, 2010 May;210(1):63-70.
98. **Van Teeffelen J.W., Brands J., Stroes E.S., Vink H.,** Endothelial Glycocalyx: Sweet Shield of Blood Vessels, *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17, 101–105.
99. **Walker A.E., Seibert S.M., Donato A.J., Pierce G.L., Seals D.R.** Vascular Endothelial Function Is Related to White Blood Cell Count and Myeloperoxidase Among Healthy Middle-Aged and Older Adults. *Hypertension*, 2010, 55:363-369
100. **Wayne Smith C.,** Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, vol 121, no 2, 375 – 379.
101. **Weber C., Zernecke A., Libby P.,** The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nature Reviews*, vol 8, 802 – 813.
102. **Wheatcroft S.B., Kearney M.T.** IGF-dependent and IGF-independent actions of IGF-binding protein-1 and -2: implications for metabolic homeostasis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol 20, no 4, 153 – 159.
103. **Wong S.T., Winchell L. F., McCune B. K. et al.** The TGF- α precursor expressed on the cell surface binds to the EGF receptor on adjacent cells, leading to signal transduction. *Cell*, 1989, 56: 495-506.
104. **Yamauchi, T., Kadowaki, T.** Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int. J. Obes.*, 2008, 32 (Suppl 7), S13–S18.
105. **Yan A.T., Yan R.T., Spinale F.G., Afzal R., Gunasinghe H.R., Stroud R.E., McKelvie R.S., Liu P.P.** Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2008, 10, 125–128.

PROMOCIJAS DARBA REZULTĀTUS ATSPOGUĻOJOŠO PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

Tretjakovs P., Jurka A., Bormane I., Mackevics V., Mikelsons I., Balode L., Reihmane D., Stukena I., Bahs G., Aivars J.I., Pirags V. Relation of inflammatory chemokines to insulin resistance and hypoadiponectinemia in coronary artery disease patients. *European Journal of Internal Medicine* 2009 Nov; 20:712-717.

Tretjakovs P., Jurka A., Bormane I., Mikelsons I., Elksne K., Krievina G., Reihmane D., Verbovenko J., Bahs G. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina. *Clinica Chimica Acta*, 2011.10., doi:10.1016

Bormane I., Tretjakovs P., Jurka A., Mikelsons I., Reihmane D., Balode L., Elksne K., Aivars J.I., Stukena I., Cirule K., Bahs G., Pirags V. Alteration of serum adhesion molecules and cutaneous endothelium-dependent vasodilatation in insulin resistant obese patients. *Acta Universitatis Latviensis*, 2009, Vol. 753, Biology, pp. 107–115

Tretjakovs P., Jurka A., Bormane I., Mikelsons I., Reihmane D., Balode L., Jaunalksne I., Mackēvičs V., Stukēna I., Bahs G., Lejnieks A., Aivars J.I., Pīrāgs V. Relation of Endothelial dysfunction and adipokines levels to insulin resistance in metabolic syndrome patients. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*, Section B, Vol. 63 (2009), No. 4/5 (663/664), pp. 222–227.

PROMOCIJAS DARBA REZULTĀTU PREZENTĀCIJAS KONFERENCĒS

LU 66.konference (Bioloģija; Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas sekcija) 2008.g. 8.februārī - Endotēlijatkarīgas vazodilatācijas mehānismu atkarība no cirkulējošo citokīnu spektra īpatnībām -
I.Bormane

LU 67.konference (Bioloģija; Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas sekcija) 2009.g. 13.februārī - Endotēlija funkcionālo un molekulārbioloģisko rādītāju saistība -
I.Bormane

LU 68.konference (Bioloģija; Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas sekcija) 2010.gada 12.februārī - IGF-1 saistība ar insulīna rezistenci –
I.Bormane

European Congress of Endocrinology, Prague, Czech Republic; 24 - 28 April 2010 – Alterations of plasminogen activator inhibitor-1, myeloperoxidase and matrix metalloproteinase-9 in coronary artery disease patients with type-2 diabetes mellitus –
P.Tretjakovs, A.Jurka, I.Bormane, G.Bahs, K.Cirule, A.Martinsons, J.Verbovenko, V.Pirags. Endocrine Abstracts, 2010: 22(P157)

The Physiological Society Meeting, 30 June – 2 July 2010, University of Manchester, UK – Relationship of circulating matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase with insulin resistance in coronary artery disease patients –
P.Tretjakovs, A.Jurka, I.Bormane, I.Mikelsone, K.Elksne, G.Krievina, K.Cirule, J.Verbovenko, G.Bahs. Physiology 2010: Abstracts PC9

14th International Congress of Physiological Sciences (IUPS), Kyoto, Japan, July 27-August 1, 2009. – Vasomotor dysfunction and alterations of circulating adhesion molecules in patients with insulin resistance -
I.Bormane, A.Jurka, D.Reihmane, I.Mikelsone, L.Balode, J.I.Aivars, P.Tretjakovs.. The Journal of Physiological Sciences, 2009; 59 (Suppl. 1): 505(P5AM-4-6).

7th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases, Venice (Lido), Italy, October 22-25, 2008 – Endothelin-1, TNF-alpha and vasomotor dysfunction in metabolic syndrome patients with insulin resistance -
P.Tretjakovs, A.Jurka, I.Bormane, I.Mikelsone, L.Balode, D.Reihmane, A.Stifts, J.I.Aivars, V.Pirags.. Journal of Clinical Lipidology, 2008, Vol 2, No 55: S102-S103.

14th World Congress on Heart Disease, Toronto, Canada, July 26-29.2008 – Increased TNF-alpha levels and vasomotor dysfunction in hypertensive patients with insulin resistance -

P.Tretjakovs, A.Jurka, I.Bormane, D.Reihmane, J.Jirgensons, G.Bahs, A.Martinsons. *The Journal of Heart Disease*, 2008, Vol 6, No 1: 49(194).

4th Santorini Conference Biologie Prospectives 2008, Santorini, Greece, September 21-23, 2008 – Vasomotor dysfunction, increased TNF-alpha and endothelin-1 levels and in metabolic syndrome patients with insulin resistance - **P.Tretjakovs, A.Jurka, I.Bormane, D.Reihmane, I.Mikelsone, A.Stifts, J.I.Aivars, V.Pirags.** *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2008, Vol 46, No 8: A1421.

Promocijas darbs “Citokīnu un adhēzijas molekulu koncentrācijas serumā kā endotēlija disfunkcijas pakāpes rādītāji” izstrādāts LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūtā.

Ar parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autore: Inga Bormane

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai.

Darba vadītājs Asoc.prof. Dr.biol. Pēteris Tretjakovs

Recenzents: