

α_1 -antitrypsin and elastase in atherosclerosis obliterans

Udział α_1 -antytrypsyny i elastazy w miażdżycy zarostowej

Maria Knapik-Kordecka, Wiesława Doskocz, Barbara Kowal-Gierczak

Department and Clinic of Angiology, Medical Academy, Wrocław, Poland (Katedra i Klinika Angiologii AM we Wrocławiu)

Abstract

We included 45 patients (23 women and 22 men) into the study.

The significant increase of α_1 -antitrypsin (α_1 AT) and elastase concentration was found in patients with arteriosclerosis obliterans compared to the control group.

Cigarette smoking increased elastase activity, but α_1 AT level evaluate as a protein, did not change. Both parameters were depended on the progression of the leg ischaemia in patients with III and IV Fontaine's degree. Apart from its properties α_1 -antitrypsin as elastase inhibitor, is included to acute phase proteins and its increased in group of patients suffering from arteriosclerosis obliterans is parallel with fibrinogen (other acute phase protein).

Want of balance between enzyme and its inhibitor increase may be cause vascular damage occurring in arteriosclerosis obliterans.

Key words: α_1 -antitrypsin, elastase

Streszczenie

Do badania włączono 45 pacjentów (23 kobiety i 22 mężczyzn).

U chorych na miażdżycę zarostową oznaczono stężenie wybranego białka ostrej fazy, α_1 -antytrypsynę oraz elastazę. Wykazano istotny statystycznie wzrost zarówno stężenia elastazy, jak i stężenia α_1 -antytrypsyny u chorych na miażdżycę. Palenie tytoniu powoduje wzrost stężenia elastazy, natomiast stężenie α_1 -antytrypsyny, oznaczanej jako białko, nie ulega istotnej zmianie.

Oba parametry wzrastają przy zaawansowanym niedokrwieniu kończyn, to znaczy w III i IV okresie według klasyfikacji Fontaine'a. Obok właściwości inhibitora, α_1 -antytrypsynę zalicza się do białek ostrej fazy i wzrost jej stężenia u chorych na miażdżycę zarostową jest równoległy do wzrostu fibrynogenu, innego białka ostrej fazy.

Nierównowaga pomiędzy zwiększeniem stężenia enzymu i jego inhibitora może być przyczyną destrukcji naczyń w procesie zmian zapalnych w miażdżycy zarostowej.

Słowa kluczowe: α_1 -antytrypsyna, elastaza

Introduction

The participation of an inflammatory agent in the etiology and development of atherosclerosis has been reported in recent literature [1–3]. The activation of macrophages and lymphocytes within the atheroscle-

Wstęp

W ostatnich latach w piśmiennictwie porusza się problem udziału czynnika zapalnego w powstawaniu i rozwoju miażdżycy [1–3]. Aktywacja makrofagów i limfocytów w obrębie blaszki miażdżycowej wywołuje odpowiedź za-

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Dr med. Maria Knapik-Kordecka, Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, ul. Poniatowskiego 2, 50–326 Wrocław, Poland
tel.: +48 (0 71) 322 84 34

rotic plaque results in inflammatory response. Activated macrophages release lysosomal hydrolases, including elastase and collagenase, which cause degradation of the natural vascular wall by disintegration of the elastin and collagen fibres. In physiological conditions, the destructive activity of these enzymes is blocked by proteinase inhibitors, including α_1 -antiproteinase (α_1 AT, also referred to as α_1 -antitrypsin). Pathological conditions may involve inborn or acquired α_1 AT deficiency [4–6].

Inhibitor α_1 AT belongs to the class of acute phase proteins, it is synthesised mainly in the liver and its level increases in inflammatory, neoplastic and necrotic processes, and in pregnancy. Cigarette smokers reveal a functional deficiency of α_1 AT, resulting from oxidation of the active inhibitor centre by tobacco smoke; α_1 AT then loses its proteinase-inhibiting properties, but reveals normal blood level when assessed by means of proteinous or immunological methods [7, 8].

The aim of the work was to evaluate the serum concentration of α_1 AT and elastase in the group of patients with arteriosclerosis obliterans in relation to the degree of limb ischaemia and cigarette smoking.

Material and methods

The studies involved 45 patients with arteriosclerosis obliterans (23 women, 22 men, mean age 59 years) treated at the Department and Clinic of Angiology in the years 1995–1997.

Table I presents the distribution of arteriosclerosis risk factors in the study group.

The control group comprised 19 subjects considered to be in good health (11 women, 8 men, mean age 48.5 years) from the hospital staff.

The concentration of α_1 AT was assessed by means of the radial immunodiffusion method with the use of M Partigen plates manufactured by Behring.

palną. Aktywne makrofagi uwalniają hydrolazy lizosomalne, w tym elastazę i kolagenazę, które degradują naturalną ścianę naczyń, rozkładając włókna elastynowe oraz kolagenowe. W warunkach fizjologicznych destrukcyjne działanie tych enzymów blokują inhibitory proteinaz, w tym α_1 -antyproteinazę (α_1 AT, określane także jako α_1 -antitrypsyna). W warunkach patologicznych można się spotkać z wrodzonym lub nabytym niedoborem α_1 AT [4–6].

Inhibitor α_1 AT należy do białek ostrej fazy, syntetyzowany jest głównie w wątrobie, jego stężenie wzrasta w procesach zapalnych, nowotworowych, martwiczych oraz u kobiet w ciąży. U osób palących tytoń występuje czynnościowy niedobór α_1 AT, spowodowany utlenieniem centrum aktywnego inhibitora przez dym tytoniowy. W takiej sytuacji α_1 AT traci swoje właściwości hamowania proteinaz, lecz oznaczona metodą białkową lub immunologiczną wykazuje prawidłowe stężenie we krwi [7, 8].

Celem pracy było zbadanie stężenia α_1 AT i elastazy w surowicy krwi u chorych na miażdżycę zarostową w zależności od stopnia niedokrwienia kończyn oraz palenia tytoniu.

Materiał i metody

Badaniami objęto 45 chorych na miażdżycę zarostową (23 kobiety, 22 mężczyzn; średnia wieku 59 lat), leczonych w Katedrze i Klinice Angiologii AM we Wrocławiu w latach 1995–1997.

Charakterystykę badanej grupy chorych ze względu na czynniki ryzyka miażdżycy przedstawiono w tabeli I.

Grupę kontrolną stanowiło 19 osób (11 kobiet i 8 mężczyzn; średnia wieku 48,5 lat) uznanych za zdrowych, wybranych z personelu kliniki.

Stężenie α_1 AT oznaczono metodą immunodiffuzji radialnej z wykorzystaniem płytek M Partigen firmy Behring.

Heterogenną metodą immunoenzymatyczną oznaczono elastazę z leukocytów obojętnochłonnych w kom-

Table I. Risk factors in the patients with arteriosclerosis obliterans

Tabela I. Czynniki ryzyka u chorych na miażdżycę zarostową

Patients Chorzy	Numbers Liczba	Mean of age (years) Średnia wieku (lata)	Cigarette smoking Palenie tytoniu * > 200	Cholesterol > 220 mg% *	Hypertension Nadciśnienie > 160/95 mm Hg	Diabetes of type 2 Cukrzyca typu 2	Obesity** Otyłość**
Total Ogółem	45	59.3	35 77.7%	31 68.8%	21 46.6%	15 33.3%	12 26.6%
Women Kobiety	23	59.1	18 78%	17 73.9%	12 52.1%	11 47.8%	11 47.8%
Men Mężczyźni	22	59.5	17 77.2%	14 63.6%	9 40%	4 18.8%	1 4.5%

*Number of cigarettes/d/years of smoking/liczba wypalanych papierosów/dz./lata palenia tytoniu; **BMI — body mass index/wskaźnik masy ciała > 30

The heterogenic immunoenzymatic method was used to measure the concentration of elastase from neutrophilic leucocytes in complex with PMN-elastases- α_1 AT by means of proteinase inhibitor (PMN-Elastase MARC Immunoassay kit).

The concentration of routinely assessed fibrinogen, as an acute phase protein and cholesterol concentration, was used for calculations and comparisons.

Statistical evaluation of the obtained results was carried out by means of t-Student test.

Results

Obtained results are presented in tables II–IV.

The study group revealed statistically significant differences in the range of investigated parameters in comparison to the control group: the concentrations of α_1 AT and elastase were higher in the group of patients at the significance level $p < 0.002$ and $p < 0.001$ (Table II).

The correlation between investigated parameters and fibrinogen was also assessed. A positive correlation of α_1 AT and fibrinogen was demonstrated for the group of patients with arteriosclerosis obliterans at a significance level of 0.001.

The relationship between the levels of enzyme and its inhibitor and cigarette smoking has also been analysed (Table III).

The study group and the control group were divided into smokers and non-smokers. A statistically significant difference in the concentration of elastase between smokers and non-smokers was demonstrated in the control group (higher in smokers). In the group of patients the concentration of elastase also revealed higher values in smokers, however the findings were statistically insignificant.

No differences were found in the concentration of α_1 AT in smokers and non-smokers in either the control group or the patient group.

As in the previous calculations, a positive correlation between α_1 AT and fibrinogen was found in smok-

pleksie z PMN-elastazy- α_1 AT inhibitorem proteinaz (zestaw PMN-Elastase MARC Immunoassay).

Do obliczeń i porównań wykorzystano rutynowo oznaczany fibrynogen jako białko ostrej fazy oraz stężenie cholesterolu. Opracowanie statystyczne otrzymanych wyników dokonano za pomocą testu t-Studenta.

Wyniki

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabelach II–IV.

W grupie chorych stwierdzono istotną statystycznie różnicę badanych parametrów w porównaniu z grupą kontrolną; zarówno stężenie α_1 AT, jak i elastazy było wyższe w grupie chorych przy poziomie istotności $p < 0,002$ i $p < 0,001$ (tab. II).

Obliczono też wskaźnik korelacji badanych parametrów i fibrynogenu. Wykazano korelację dodatnią α_1 AT z fibrynogenem w grupie chorych na miażdżycę zarostową przy poziomie istotności $p < 0,001$.

Analizowano również zależność wartości enzymu i jego inhibitora od palenia tytoniu (tab. III).

Grupy chorych i kontrolną podzielono na grupę osób palących i niepalących. Wykazano istotną statystycznie różnicę w stężeniu elastazy między palącymi a niepalącymi osobami w grupie kontrolnej (wyższe w grupie osób palących). W grupie chorych stężenie elastazy było wyższe u osób palących tytoń, ale nie różniło się istotnie statystycznie od stężenia u chorych niepalących. Nie stwierdzono różnic w stężeniu α_1 AT u palących i niepalących tytoniu zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie chorych.

Podobnie jak w poprzednich obliczeniach stwierdzono dodatnią korelację α_1 AT z fibrynogenem u palących chorych na miażdżycę zarostową przy poziomie istotności $p < 0,001$.

W dalszej kolejności chorych podzielono w zależności od stopnia niedokrwienia tętniczego na 2 podgrupy (tab. IV).

Table II. Evaluated parameters in the group of patients with arteriosclerosis obliterans and control

Tabela II. Wartości badanych parametrów w grupie chorych na miażdżycę zarostową i w grupie kontrolnej

Parameters Badane parametry	N	α_1 AT [g/L]	Elastaza [μ g/L]	Fibrynogen [g/L]
Groups Grupy				
Patients with arteriosclerosis obliterans Chorzy na miażdżycę zarostową	45	2.65 \pm 0.58	126.41 \pm 82.94	3.41 \pm 0.7
Controls Grupa kontrolna	19	2.18 \pm 0.39	46.89 \pm 40.9	
		$p = 0.002$	$p = 0.001$	

Positive correlation between α_1 AT and fibrinogen in smoking patients with arteriosclerosis/korelacja dodatnia pomiędzy α_1 AT a wartościami fibrynogenu w grupie chorych; ($p < 0.001$)

Table III. The values of evaluated parameters in the group of patients with arteriosclerosis obliterans and control divided on smokers and non-smokers

Tabela III. Wartości badanych parametrów w grupie chorych i w grupie kontrolnej podzielonych na osoby palące i niepalące

Parameters Parametry badane	α_1 AT [g/L] n = 26	Elastaza [μ g/L] n = 19	Fibrinogen [g/L]
Groups Grupy			
Patients with arteriosclerosis obliterans Chorzy na miażdżycę			
Smoking Palący tytoń N = 24	2.74 \pm 0.55	137.63 \pm 87.23	3.62 \pm 0.69
Non-smoking Niepalący tytoniu N = 21	2.61 \pm 0.6	113.3 \pm 78.06	3.12 \pm 0.76
Controls Grupa kontrolna			
Smoking Palący tytoń N = 7	2.19 \pm 0.42	76.85 \pm 51.5	
Non-smoking Niepalący tytoniu N = 12	2.19 \pm 0.37	35.71 \pm 18.9	
		p = 0.02	

Positive correlation between α_1 AT and fibrinogen in smoking patients with arteriosclerosis/korelacja dodatnia pomiędzy α_1 AT a fibrynogenem u palących chorych na miażdżycę zarostową (p < 0.001)

ing patients suffering from arteriosclerosis obliterans at a significance level of 0.001.

Next, the patients were divided into 2 subgroups depending on the degree of arterial ischaemia (Table IV).

The investigated subgroup did not reveal any statistically significant differences in the concentration of α_1 AT and elastase. Correlation between α_1 AT and elastase by patients with III and IV the degree of leg ischaemia was positive at the significance level of 0.03.

Discussion

The participation of an inflammatory agent in the etiology of arteriosclerosis and even in infection with virus and bacteria has been discussed in many reports [9–12].

In experimental hypercholesterolaemia, local inflammatory reactions of the vascular wall are observed alongside molecules, especially of IL-1 and inflammatory infiltration [13, 14].

The impairment of internal elastic membrane built of elastin fibres causes migration of the middle layer cells, activation of macrophages and lymphocytes and development of arteriosclerosis [15]. The neutrophilic granulo-

Table IV. The values of evaluated parameters in the groups of patients based on the degree of ischaemia according to Fontaine

Tabela IV. Wartości badanych parametrów w grupach chorych w zależności od stopnia niedokrwienia kończyn według Fontaine'a

Degree of ischaemia Stopień niedokrwienia	I i II n = 26	III i IV n = 19
Parameters Badane parametry		
α_1 AT [g/L]	2.59 \pm 0.45	2.91 \pm 0.71
Elastaza [μ g/L]	122 \pm 73.5	134 \pm 89.39

Positive correlation between α_1 AT and elastase in patients with grade III and IV ischaemia/korelacja dodatnia pomiędzy α_1 AT a elastazą u chorych z niedokrwieniem III i IV stopnia (p < 0.03)

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stężeniu α_1 AT i elastazy w badanych podgrupach. Korelacja między α_1 AT a elastazą u pacjentów z III i IV stopniem niedokrwienia kończyn dolnych według klasyfikacji Fontaine'a wypadła dodatnio przy poziomie istotności p < 0,03.

Dyskusja

W wielu pracach wskazuje się na udział czynnika zapalnego w rozwoju miażdżycy, zakażenia wirusowego czy bakteryjnego [9–12].

W doświadczalnej hipercholesterolemii obserwuje się również, wraz z retencją LDL i Lp(a), lokalny stan zapalny ściany naczynia, objawiający się sekrecją molekuł adhezyjnych, zwłaszcza interleukiny-1 (IL-1) i naciekiem zapalnym [13, 14]. Uszkodzenie błony sprężystej wewnętrznej zbudowanej z włókien elastynowych powoduje migrację komórek warstwy środkowej, aktywację makrofagów, limfocytów i rozwój miażdżycy [15]. Granulocyty obojętne uwalniają proteiny, takie jak elastaza czy kolagenaza [16, 17], a te stymulują syntezę cytokin (IL-1, IL-6, IL-8), które wywołują syntezę białek ostrej fazy w wątrobie [18, 19]. Również kompleks α_1 AT z elastazą granulocytów aktywuje syntezę IL-6 w limfoblastach [2].

W badaniach przeprowadzonych przez autorów, które obejmowały chorych na miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych, wykazano wzrost stężenia elastazy w surowicy krwi, przy równoczesnym nieadekwatnym wzroście α_1 AT. Indukcja syntezy białek ostrej fazy, w tym α_1 AT i fibrynogeny, powoduje wzrost ich stężenia w surowicy krwi. Sam wzrost α_1 AT jednak nie wystarcza do inaktywacji uwolnionych proteaz, musi to być aktywna antyproteinaza. Na inaktywację aktywnego centrum α_1 AT wpływa nadmiar tworzonych rodników tlenowych w procesie fagocytozy [17, 20, 21] oraz dym nikotynowy [22, 23]. Dym ten inaktywuje również oksydazę lizynową

cytes release lysosomal enzymes, among them proteinases such as elastase and collagenase [16, 17]. These stimulate the synthesis of cytokines (IL-1, IL-6, IL-8), which in turn induces the synthesis of acute phase proteins in the liver [18, 19]. Also α_1 AT — granulocytic elastase complex activates the synthesis of interleukin-6 in lymphoblasts [2].

Our investigation into patients with arteriosclerosis obliterans indicates increased elastase concentration, together with inadequate increase of α_1 AT.

The induction of synthesis of acute phase proteins, including α_1 AT and fibrinogen, leads to their increase in blood serum. However, increase of α_1 AT alone is not sufficient to inactivate released proteases, there must be an active antiproteinase. Inactivation of an active α_1 AT centre is influenced by an excess of oxygen radicals formed in the process of phagocytosis [17, 20, 21] as well as by tobacco smoke [22, 23]. Tobacco smoke also inactivates lysine oxidase [24], thus reducing the capability of tissues to resynthesise elastin.

Robert et al. [25] proved the presence of elastin peptides circulating in the blood, the amount of which increases with age. This may result from the significant increase of elastin in blood serum, as evidenced by us, at the same time accompanied by an inadequate increase of inactive or weakly active α_1 AT. In order to confirm this phenomenon, the function of α_1 AT should be assessed instead of its concentration as a protein, which will be the subject of our subsequent studies.

The concentrations of α_1 AT and elastin were also influenced by the degree of arteriosclerosis obliterans. The concentration of both proteins was the highest in III and IV degree of leg ischaemia. The increase of α_1 AT concentration, as the acute phase protein, should also be considered as connected with the answer to ischaemia. The highly scattered pattern of obtained values contributes to the low significance of mean differences.

A positive correlation was observed between α_1 AT and fibrinogen in the patients with arteriosclerosis obliterans (significance index $p < 0.001$) as well as in the patients with III and IV degree of leg ischaemia. This correlation is associated with the fact that fibrinogen was also considered as an acute phase protein.

The participation of the proteinases elastase and cathepsin in the etiology and development of aortic aneurysm and vascular dysplasia has been reported in literature [26–28]. Most studies evaluating the participation of the inflammatory process in the formation of atherosclerotic plaque in the form of segmental changes in mean organ arteries concerned patients with ischaemic heart disease. Arteriosclerosis obliterans has a slightly different nature of morphological changes: it includes the whole arterial wall followed by its fibration.

[24], przez co zmniejsza zdolność do resyntezy elastyny przez tkanki.

Robert i wsp. [25] wykazali we krwi krążące peptydy elastynowe, których ilość wzrastała z wiekiem. Degradacja elastyny może być skutkiem wykazanego w badaniach przeprowadzonych przez autorów wzrostu stężenia elastazy, któremu towarzyszy nieadekwatny wzrost nieodpowiedniej lub słabo aktywnej α_1 AT. Aby potwierdzić funkcję tego inhibitora, należałoby ocenić jego aktywność, a nie stężenie jako białka, co będzie przedmiotem dalszych badań.

Na stężenie α_1 AT i elastazy również wpływał stopień zaawansowania miażdżycy zarostowej. Stężenie obu tych białek było najwyższe w III i IV stopniu niedokrwienia kończyn. Wzrost stężenia α_1 AT jako białka ostrej fazy należy również wiązać z odpowiedzią na niedokrwienie. Wysoki rozrzut uzyskanych wartości powoduje słaby stopień istotności różnicy średnich.

Wykazano natomiast dodatnią korelację między α_1 AT a fibrynogenem w grupie chorych na miażdżycę zarostową ($p = 0,001$), a także u chorych z III i IV stopniem niedokrwienia kończyn dolnych według klasyfikacji Fontaine'a. Zależność ta wiąże się z faktem zaliczania fibrynogenu również do białek ostrej fazy.

W piśmiennictwie istnieją doniesienia dotyczące udziału proteinaz: elastazy i katepsyn w powstawaniu i rozwoju tętniaków aorty oraz dysplazji naczyniowej [26–28]. Większość badań oceniających udział procesu zapalnego w powstawaniu blaszek miażdżycowych w formie odcinkowych zmian w średnich tętnicach narządowych przeprowadzono wśród pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

Miażdżycza zarostowa ma nieco odmienny charakter zmian morfologicznych: obejmuje całą ścianę naczynia z następowym jej włóknieniem. Uwalnianie i inaktywacja elastazy może być jednym z ogniw zapalnego mechanizmu powstawania zmian w dużych tętnicach w miażdżycy zarostowej, tym bardziej że wzrost stężenia elastazy jest prawie 3-krotny u chorych z zaawansowanym niedokrwieniem kończyn w porównaniu ze zdrowymi.

Wzrost α_1 AT jest niewielki, choć statystycznie istotny i równoległy do innego białka ostrej fazy, jakim jest fibrynogen.

Uzyskane wyniki badań potwierdzają udział czynnika zapalnego w miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych, a nierównowaga między wzrostem enzymu i jego inhibitora może być przyczyną destrukcji naczynia.

Wnioski

1. Wzrost stężenia elastazy jest prawie 3-krotnie wyższy u chorych na miażdżycę zarostową w porówna-

The release and inactivation of elastase may be one of the links in the inflammatory mechanism of changes in larger arteries in arteriosclerosis obliterans, the more so as the elastase level is 3 times higher in patients with advanced leg ischaemia than in healthy people. The α_1 AT increase is low, but statistically significant and parallel to another acute phase protein, fibrinogen.

Obtained results confirm the participation of an inflammatory agent in arteriosclerosis obliterans leg arteries, and the lack of balance between the increase of enzyme and of its inhibitor may be the reason for vascular destruction.

Conclusion

1. The increase of elastase concentration is three-fold higher in patients with arteriosclerosis obliterans than in healthy people, the increase of α_1 -antitrypsin concentration is low, but statistically significant and parallel to another acute phase protein, fibrinogen.
2. The proven lack of balance between the increase of enzyme and of its inhibitor may be the reason for vascular destruction.

References

1. Dembińska-Kieć A (1995) Miażdżycza naczyń jako odpowiedź immunologiczna ustroju. Udział tlenu azotu (NO). Acta Angiologica, 1: 5–14.
2. Haverkate F (1994) Czynniki hemostatyczne jako wskaźniki prognostyczne epizodów wieńcowych i ich związek z reakcjami zapalnymi. Czynniki Ryzyka, 213: 13–16.
3. Hsiang Y et al. (1990) The role of internal elastic laminae damage in the development of canine arteriosclerosis. J Invest Surg, 3: 11–21.
4. Cox D (1994) Alfa-I-antitrypsin: A guardian of vascular tissue. Mayo Clin Proc, 69: 1123–1124.
5. Matsuse T et al. (1995) Effect of cigarette smoking on pulmonary function in Eacg phenotype M of alfa-I protease inhibitor. Chest, 107 (2): 395–399.
6. Wątopek W (1994) Struktura i funkcja obojętnych proteinaz ludzkich granulocytów obojętnochłonnych. Uniwersytet Wrocław, Wrocław, 40.
7. Johnson D, Travis J (1979) The oxidative inactivation of human alfa-I protease inhibitor further evidence for methionine of the reactive center. J Biol Chem, 254: 4022–4026.
8. Werner V (1990) Untersuchungen ber die Beeinflussung der Aktivitt der Granulozyten-Elastaze und die Serumkonzentration von Elastin-Peptiden und Anti-Elastin-Peptiden und Anti-Elastin-Antikrpern durch Zigarettentrauchen. Inaugural Dissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwurde einer Hohen Medizinischen Fakultet der Ruperto — Carola — Universitt zu Heidelberg. Mannheim.
9. Gupta S, Caunn AJ (1997) Chronic infection in the etiology of atherosclerosis — the case of Chlamydia pneumoniae. Clin Cardiol, 20: 829–836.
10. Niato FJ et al. (1996) Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal — medial

niu z grupą osób zdrowych, natomiast wzrost stężenia α_1 AT jest niewielki, ale statystycznie istotny.

2. Wykazana nierównowaga między zwiększeniem stężenia enzymu i jego inhibitora może być przyczyną destrukcji naczynia.

thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. Circulation, 94: 922–927.

11. Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis a perspective for the 1990. Nature, 362: 801–809.
12. Zhon YF et al. (1996) Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary artherectomy. N Engl J Med, 335: 624–630.
13. Rosenfeld ME (1994) Modele ekspresji genów w uszkodzeniach miażdżycowych, wskaźniki odpowiedzi zapalnej. Czynniki Ryzyka, 2/3: 55–60.
14. Poller W et al. (1995) Differential recognition of alfa-I-antitrypsin — elastase and alfa-I-antichymotripsin — cathepsin G complexes by the low density lipoprotein receptor — related protein. J Biol Chem, 270 (6): 2841–2845.
15. Naruszewicz M (1997) 150 lat badań nad miażdżycą — stan obecny i perspektywy. Pol Arch Med Wewn, 97: 37.
16. Taylor RG (1987) Smoking and the leukocyte count. Eur J Resp Dis, 71: 65.
17. Virca GD, Schnebli HP (1984) The elastase and alfa-I-proteinase balance the lung. Schweiz Med Wschr, 114: 895.
18. Gadek JE, Pacht ER (1990) The protease-antiprotease balance within the human lung implication for the pathogenesis of emphysema. Lung, 552 (Suppl).
19. Gaudie J, Northeman W, Fey G (1990) IL-6 function as an exocrine hormone in inflammation hepatocytes undergoing acute phase responses require exogenous IL-6. J Immunol, 15: 3804.
20. Clark R, Stone P, Hag A et al. (1981) Myeloperoxidase-catalyze inactivation of alpha I proteinase inhibitor by human neutrophils. J Biol Chem, 256: 3348.
21. Matheson N, Janoff A, Travis J (1982) Enzymatic oxidation of alfa-I-proteinase inhibitor in abnormal tissue turnover. Mol And Cell Biochem, 45: 65.
22. Beatty K, Matheson N, Travis J (1984) Kinetic and chemical evidence for the inability of oxidized alfa-I-proteinase inhibitor to protect lung elastin from elastolytic degradation. Z Chem Physiol, 365: 731.
23. Carp H, Janoff A (1980) Inactivation of bronchial mucous proteinase inhibitor by cigarette smoke and phagocyte-derived oxidants. Exp Lung Res, 1: 225.
24. Laurent P, Janoff A, Kagan H (1983) Cigarette smoke block cross-linking of elastin *in vitro*. Am Rev Dis, 127: 189.
25. Robert L, Jacob M, Frances C et al. (1984) Interaction between elastin and elastases and its role in the aging of the arterial wall, skin and other connective tissues. Mech Aging Develop, 28: 155.
26. Schievink W et al. (1994) Alfa-I-antitrypsin deficiency in intracranial aneurysma and artery dissection. Lancet, 343: 454–455
27. Schievink W et al. (1994) Arterial fibromuscular dysplasia associated with severe alfa-I antitrypsin deficiency. Mayo Clin Proc, 69: 1040–1043.
28. Dobrin PB (1989) Pathophysiology and pathogenesis of aortic aneurysma. Surg Clin North Am, 69: 687–688.