

Aktywność i stężenie inhibitorów proteinaz osocza krwi chorych z tętniakiem aorty brzusznej

Activity and concentration of proteinase inhibitors in the blood plasma of patients with abdominal aortic aneurysm

Marek Gacko¹, Radosław Łapiński¹, Andrzej Guzowski¹, Anna Worowska¹, Kazimierz Kordecki²

¹Klinika Chirurgii Naczyń i Transplantacji Akademii Medycznej, Białystok (Department of Vascular Surgery and Transplantation, Medical University in Białystok)

²Zakład Radiologii Akademii Medycznej, Białystok (Department of Radiology, Medical University in Białystok, Poland)

Streszczenie

Wstęp: Proteazy odpowiedzialne za degradację białek strukturalnych ściany aorty są syntetyzowane w komórkach ściany aorty i w komórkach napływających do ściany aorty zmienionej tętniakowo. Do ściany tętniaka mogą również przechodzić proteinazy i inhibitory proteinaz ze skrzepliny przyściennej tętniaka i z osocza krwi. Celem pracy jest ocena aktywności i stężenia inhibitorów proteinaz serynowych (serpin) i inhibitorów proteinaz cysteinowych (cystatyn) w osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty.

Materiał i metody: Badaniami objęto 15 chorych z tętniakiem aorty i 12 osób zdrowych w podobnym wieku. Aktywność inhibitorów w osoczu krwi oznaczono, mierząc stopień obniżenia aktywności specyficznej dla każdego z nich proteinazy działającej na specyficzny substrat. Do oznaczenia aktywności inhibitorów użyto w przypadku: α_1 -antyproteinazy — trypsynę i Cbz-DL-Arg-pNA, α_1 -antychymotrypsyny — chymotrypsynę i Cbz-Phe-pNA, α_2 -makroglobuliny — trypsynę i Cbz-Val-Gly-Arg-pNA (w obecności trasylołu), α_2 -antypłazminy — plazminę i D-Val-Leu-Lys-pNA, antytrombiny III (AT-III) — trombinę i fibrynogen, cystatyn — papainę i kazeinę (po inaktywacji α_2 -MG). Stężenie inhibitorów proteinaz w osoczu oznaczono nefelometryczną metodą immunochemiczną.

Wyniki: U chorych z tętniakiem aorty stwierdzono znacznie wyższą aktywność α_1 -AP w osoczu krwi niż u osób zdrowych. Aktywność AT-III i aktywność cystatyn w osoczu krwi pozostawała niższa u chorych z tętniakiem aorty niż u osób zdrowych. Obserwowano wyższe stężenie α_1 -AP w osoczu krwi u pacjentów z tętniakiem aorty niż u osób zdrowych oraz niższe wartości stężenia AT-III i stężenia cystatyn C w osoczu u chorych z tętniakiem.

Wnioski: Tętniakowi aorty brzusznej towarzyszy odczyn ogólnoustrojowy przejawiający się zwiększeniem aktywności i stężenia α_1 -AP, obniżeniem aktywności i stężenia AT-III oraz obniżeniem aktywności i stężenia cystatyn w osoczu krwi. Wskazuje to na zaburzenia równowagi proteinaza-antyproteinaza i aktywację krzepnięcia krwi u chorych z tętniakiem aorty.

Słowa kluczowe: tętniak aorty brzusznej, α_1 -AP, α_1 -ACT, α_2 -MG, α_2 -API, AT-III

Abstract

Background: Proteinases responsible for the degradation of structural proteins of the aortic wall are synthesized in cells of the aortic wall and in cells infiltrating the aortic wall changed because of aneurysm. Proteinases and proteinase inhibitors may also penetrate the aortic wall from aneurysmal parietal thrombus and from blood plasma. The aim of this work was to evaluate the activity and concentration of serine proteinase inhibitors (serpins) and cysteine proteinase inhibitors (cystatins) in the blood plasma of patients with aortic aneurysm.

Material and methods: Examinations included 15 patients with aortic aneurysm and 12 healthy subjects of a similar age. The activity of blood plasma inhibitors was determined by measuring the degree of the specific activity for each proteinase affecting specific substrate. The following enzymes and substrates were used to determine inhibitor activity: trypsin and Cbz-DL-Arg-pNA to determine α_1 -antiproteinase, chymotrypsin and Cbz-Phe-pNA to determine α_1 -antichymotrypsin, trypsin and Cbz-Val-Gly-Arg-pNA (in

the presence of trasylol) to determine α_2 -macroglobulin, plasmin and D-Val-Leu-Lys-pNA to determine α_2 -antiplasmin, thrombin and fibrinogen to determine antithrombin III (AT-III), papain and casein (after the inactivation of α_2 -MG) to determine cystatin activity. The concentration of proteinase inhibitors in the plasma was determined by the nephelometric immunochemical method.

Results: The activity of α_1 -AP was markedly higher in the blood plasma of patients with aortic aneurysm than in the blood plasma of healthy subjects. The activity of AT-III and of cystatins in the blood plasma of patients with aortic aneurysm were lower than in the blood plasma of healthy subjects. The concentration of α_1 -AP in the blood plasma of patients with aortic aneurysm was higher than in the blood plasma of healthy subjects with lower levels of AT-III and cystatin C.

Conclusions: Abdominal aortic aneurysm is accompanied by the systemic reaction of the organism manifested by the increased activity and concentration of α_1 -AP, the decreased activity and concentration of AT-III and the decreased activity and concentration of cystatins in the blood plasma. It points at a disturbance in the proteinases-antiproteinases balance and the activation of blood coagulation in patients with aortic aneurysm.

Key words: aortic aneurysm, α_1 -AP, α_1 -ACT, α_2 -MG, α_2 -API, AT-III

Wstęp

Zachowanie równowagi proteolityczno-antyproteolitycznej chroni białka strukturalne ściany aorty przed degradacją. Przesunięcie tej równowagi na korzyść proteinaz powoduje niekontrolowaną degradację tych białek i prowadzi do powstania, powiększania i pęknięcia tętniaka [1–9]. Proteinazy są syntetyzowane w komórkach ściany aorty (komórki śródbłonna, miocyty, fibroblasty) i w komórkach napływających do ściany aorty zmiennej tętniakowo (monocyty/makrofagi, granulocyty, limfocyty, mastocyty) [10, 11]. Ze skrzepliny przyściennej tętniaka i z osocza krwi do ściany tętniaka mogą również przechodzić proteiny i inhibitory proteinaz. Skrzeplina przyścienne zawiera kilka proteinaz o różnej strukturze miejsca katalicznego [12]. W osoczu występuje ponad 10 inhibitorów proteinaz o różnej specyficzności [13–16].

Celem niniejszej pracy jest ocena aktywności i stężenia inhibitorów proteinaz serynowych (serpin) i inhibitorów proteinaz cysteinowych (cystatyn) w osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty.

Material i metody

Badaniami objęto 15 chorych z tętniakiem aorty (średnia wieku 65,3 roku) i 12 osób zdrowych w podobnym wieku. Krew pobierano z żyły łokciowej do 0,1 mol/l cytrynianu sodu w stosunku objętościowym 9:1. Otrzymane poprzez wirowanie (2700 × g, 2°C, 30 min) osocze przechowywano w temperaturze –75°C i odmrażano przed wykonaniem oznaczeń w temperaturze 2°C.

Aktywność inhibitorów w osoczu krwi oznaczono przez pomiar stopnia obniżenia aktywności specyficznej dla każdego z nich proteiny, działającej na specyficzny substrat. Do oznaczenia aktywności inhibitorów użyto w przypadku: α_1 -antyproteinazy (α_1 -AP) — trypsyny i Cbz-DL-Arg-pNA, α_1 -antychymotrypsyny (α_1 -ACT) — chymotrypsyny i Cbz-Phe-pNA, α_2 -makroglobuliny (α_2 -MG) — trypsyny i Cbz-Val-Gly-Arg-pNA, w obecności trasylolu [17], α_2 -antypłazminy (α_2 -API) — plazminy i D-Val-Leu-Lys-pNA, antytrombiny III (AT-III) — trombiny i fibryno-

Introduction

The proteolytic-antiproteolytic balance protects structural proteins of the aortic wall against degradation. Shifting the balance to the prevalence of proteinases results in uncontrolled degradation of these proteins and in the formation, enlargement and rupture of the aneurysm [1–9]. Proteinases are synthesized in cells of the aortic wall (endothelial cells, myocytes, fibroblasts) and in cells infiltrating the aortic wall changed because of aneurysm (monocyte/macrophages, granulocytes, lymphocytes, mastocytes) [10, 11]. Proteinases and proteinase inhibitors may also penetrate into the aortic wall from aneurysmal parietal thrombus and from blood plasma. Parietal thrombus contains several proteinases of different catalytic place structure [12]. More than 10 proteinase inhibitors of different specificity are found in blood plasma [13–16].

The aim of this work was to evaluate activity and concentration of serine proteinase inhibitors (serpins) and cysteine proteinase inhibitors (cystatins) in the blood plasma of patients with aortic aneurysm.

Material and methods

Examinations included 15 patients with aortic aneurysm (mean age 65.3 years) and 12 healthy subjects of a similar age. Blood was taken from the ulnar vein into 0.1 mol/l sodium citrate in the ratio 9:1 v/v. The plasma obtained by centrifugation (2700 × g, 2°C, 30 minutes) was stored at the temperature of –75°C and defrosted at 2°C before determinations were made.

The activity of the blood plasma inhibitors was determined by measuring the degree of the specific activity for each proteinase affecting specific substrate. The following enzymes and substrates were used to determine inhibitors activity: trypsin and Cbz-DL-Arg-pNA to determine α_1 -antiproteinase (α_1 -AP), chymotrypsin and Cbz-Phe-pNA to determine α_1 -antichymotrypsin (α_1 -ACT), trypsin and Cbz-Val-Gly-Arg-pNA in the presence of trasylol to determine α_2 -macroglobulin (α_2 -MG) [17], plasmin and D-Val-Leu-Lys-pNA to determine α_2 -antiplasmin

genu [18], cystatyn — papainę i kazeinę, po uprzedniej inaktywacji α_2 -MG [19]. Posłużono się proteinazami o aktywności uwalniającej produkt reakcji w ilości odpowiadającej absorbancji około 0,5 i rozcieńczeniami osocza hamującymi około 50% aktywności proteinazy. Wyniki przedstawiono w procentach, przyjmując za 100% aktywność poszczególnych inhibitorów w osoczu krwi u osób zdrowych.

Stężenie inhibitorów proteinaz w osoczu oznaczono nefelometryczną metodą immunochemiczną z użyciem odczynników firmy Dade Behringer (Niemcy) w przypadku: α_1 -AP, α_1 -ACT i α_2 -MG; Roche Diagnostics (Francja) w przypadku α_2 -API i AT-III; Dako, A/S Copenhagen (Dania) w przypadku cystatyny C; posługując się firmowymi przepisami metodycznymi. Białko oznaczono metodą biuretową [20].

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu testu *t*-Studenta. Wartości $p < 0,05$ przyjęto jako istotne statystycznie.

Wyniki

W osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty stwierdzono znacznie wyższą aktywność α_1 -AP niż u osób zdrowych (tab. I). Aktywność α_1 -ACT, α_2 -MG i α_2 -API nie różniła się w porównywanych grupach. Aktywność AT-III i aktywność cystatyn C² w osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty pozostawała natomiast niższa niż u osób zdrowych.

Obserwowano wyższe stężenie α_1 -AP w osoczu krwi u chorych z tętniakiem niż w osoczu krwi osób zdrowych (tab. II). Stężenie α_1 -ACT, α_2 -MG i α_2 -API w osoczu było zbliżone w obu badanych grupach, natomiast stężenie AT-III i stężenie cystatyny C w osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty było niższe niż u osób zdrowych.

Stężenie białka w osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty wynosiło 75,2 mg/ml, w osoczu u osób zdrowych — 74,8 mg/ml.

Tabela I. Aktywność serpin i cystatyn w osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty brzusznej

Table I. Activity of serpins and cystatins in blood plasma of patients with abdominal aortic aneurysm

Aktywność inhibitora (%) Inhibitor activity (%)	Osocze krwi Blood plasma	
	Chorzy z tętniakiem aorty Aortic aneurysm patients	Osoby zdrowe Healthy subjects
α_1 -AP	182,5**	100,0
α_1 -ACT	116,9	100,0
α_2 -MG	94,9	100,0
α_2 -API	93,3	100,0
AT-III	77,8**	100,0
Cystatyny Cystatins	75,0**	100,0

Różnica istotna statystycznie w porównaniu z osobami zdrowymi: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$
Statistically significant differences in comparison to healthy subjects: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

(α_2 -API), thrombin and fibrinogen to determine antithrombin III (AT-III) [18], papain and casein after the previous inactivation of α_2 -MG to determine cystatins activity [19]. Proteinases of the activity releasing reaction products corresponding to the absorbance about 0.5 and plasma solutions inhibiting about 50% of the proteinase activity were employed. The results were presented as a percentage assuming that the activity of particular inhibitors in the blood plasma of healthy subjects was 100%. The concentration of proteinase inhibitors in the plasma was determined by the nephelometric immunochemical method using reagents produced by Dade Behringer (Germany) in the case of α_1 -AP, α_1 -ACT, and α_2 -MG; Roche Diagnostics (France), in case of α_2 -API and AT-III; Dako, A/S Copenhagen (Denmark) in case of cystatin, according to the maker's methodology. Protein was determined by the biuret method [20].

The results were statistically analyzed using the *t*-Student test. The values $p < 0.05$ were accepted as statistically significant.

Results

The activity of α_1 -AP was markedly higher in the blood plasma of patients with aortic aneurysm than in the blood plasma of healthy subjects (Tab. I). The activities of α_1 -ACT, α_2 -MG and α_2 -API did not differ between particular groups. However, the activity of AT-III and of cystatins in the blood plasma of patients with aortic aneurysm were lower than in the plasma of healthy subjects.

The concentration of α_1 -AP in blood plasma of patients with aortic aneurysm was higher than in healthy subjects (Tab. II). The concentrations of α_1 -ACT, α_1 -MG and α_1 -API were similar in both examined groups. However, the concentration of AT-III and of cystatin C in the blood plasma of patients with aortic aneurysm were lower than in the blood plasma of healthy subjects. The blood

Tabela II. Stężenie serpin i cystatyn w osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty brzusznej

Table II. Concentration of serpins and cystatins in blood plasma of patients with abdominal aortic aneurysm

Stężenie inhibitora [mg/ml] Concentration of inhibitor [mg/ml]	Osocze krwi Blood plasma	
	Chorzy z tętniakiem aorty Aortic aneurysm patients	Osoby zdrowe Healthy subjects
α_1 -AP	3360,4**	2840,0
α_1 -ACT	439,0	388,0
α_2 -MG	1840,0	1910,0
α_2 -API	69,0	76,0
AT-III	230,0*	252,0
Cystatin C	1,34*	1,54

Różnica istotna statystycznie w porównaniu z osobami zdrowymi: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$
Statistically significant differences in comparison to healthy subjects: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Dyskusja

Wyższa aktywność i stężenie α_1 -AP w osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty, jako białka ostrej fazy, powstają w wyniku ogólnoustrojowej reakcji na tkankę patologiczną jaką jest tętniak i zmienione zapalnie tkanki otaczające [21–27]. Aktywność i stężenie α_1 -ACT, α_2 -MG oraz α_2 -API, niebędących białkami ostrej fazy, nie ulegają zmianie. Obniżona aktywność i stężenie AT-III w osoczu krwi u chorych z tętniakiem aorty wskazują na aktywację krzepnięcia krwi, powstawanie trombiny, jej neutralizację przez ten inhibitor i powstawanie kompleksu trombina-antytrombina (TAT, *thrombin-antithrombin complex*). Przypuszczenie to znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie [28]. Aktywność i stężenie w osoczu krwi cystatyny C, będącej inhibitorem katepsyn B, K i L, jest niższe u chorych z tętniakiem aorty niż u osób zdrowych. Wynik ten potwierdza obserwacje innych autorów [5].

Brak α_1 -AP, α_1 -ACT i AT-III w ścianie aorty prawidłowej i w ścianie tętniaka aorty wskazuje, że inhibitory te nie przechodzą z osocza krwi do ściany aorty nawet w przypadku podwyższenia ich stężenia we krwi [3]. Aktywność i stężenie cystatyn w ścianie tętniaka aorty są niższe niż w ścianie aorty prawidłowej [2, 29]. Skrzeplina przyścienna wypełniająca tętniak nie zawiera antyplazmin i AT-III [30], a aktywność cystatyn jest w niej niewielka [12, 31].

Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenie wskazujące, że tętniakowi aorty, jako miejscowemu procesowi chorobowemu, towarzyszy ogólnoustrojowa reakcja zapalna z zaburzeniami równowagi proteinaza-antyproteinaza i aktywacją krzepnięcia krwi.

W rozważaniach nad patomechanizmem powstawania i rozwoju tętniaka należy uwzględnić udział proteinaz i inhibitorów proteinaz nie tylko ściany tętniaka, ale także skrzepliny przyściennej wypełniającej tętniak oraz osocza krwi i składników morfotycznych krwi.

Wnioski

Tętniakowi aorty towarzyszy odczyn ogólnoustrojowy przejawiający się zwiększeniem aktywności i stężenia α_1 -AP oraz obniżeniem aktywności i stężenia AT-III i cystatyn C. Wskazuje to na zaburzenia równowagi proteinaza-antyproteinaza i aktywację krzepnięcia krwi u chorych z tętniakiem aorty.

Piśmiennictwo (References)

1. Crowther M., Goodall S., Jones J.L. i wsp. Increased matrix metalloproteinase 2 expression in vascular smooth muscle cells cultured from abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2000; 32: 575–583.
2. Gacko M., Chyczewski L., Chrostek L. Distribution, activity and concentration of cathepsin B and cystatin C in the wall of aortic aneurysm. *Pol. J. Pathol.* 1999; 51: 79–82.
3. Gacko M., Worowska A., Głowiński S. Aktywność proteolityczna i antyproteolityczna ściany tętniaka i aorty zmienionej miażdżycowo. *Pamiętnik 56 Zjazd Tow. Chir. Pol., Lublin 1993*, t. IV: 1632–1635.

plasma protein level in patients with aortic aneurysm was 75.2 mg/ml and 74.8 mg/ml in the healthy subject group.

Discussion

The higher level of activity and concentration of α_1 -AP as a protein of acute phase in the blood plasma of patients with aortic aneurysm result from a systemic reaction to pathological tissue, as is in the case of the surrounding tissues which have changed because of inflammation [21–27]. The activities and concentrations of α_1 -ACT, α_2 -MG and α_2 -API which are not proteins of acute phase do not change. Decreased activity and concentration of AT-III in the blood plasma of patients with aortic aneurysm points to the activation of blood coagulation, the formation of thrombin, its neutralization by this inhibitor and the formation of the complex thrombin-antithrombin (TAT). This suggestion is confirmed by the literature data [28]. The activity and concentration of cystatin C, an inhibitor of cathepsin B, cathepsin K and cathepsin L are lower in blood plasma of patients with aortic aneurysm than in the plasma of healthy subjects. Other authors confirm these observations [5].

The absence of α_1 -AP and α_1 -ACT and AT-III in the wall of the normal aorta and in the wall of the aortic aneurysm shows that these inhibitors do not penetrate the aortic wall from the blood plasma even in the case of their increased concentration in blood [3]. The activity and concentration of cystatins in the wall of the aortic aneurysm are lower than in a normal aorta [2, 29]. A parietal thrombus filling aneurysm does not contain antiplasmins and AT-III [30] and the activity and concentration of cystatins is low [12, 31].

The obtained results confirm earlier observations showing that aortic aneurysm is a local pathological process and that it is accompanied by a systemic inflammatory reaction with disturbances of the proteinases-antiproteinases balance and the activation of blood coagulation.

The role of proteinases and proteinase inhibitors in the wall of the aortic aneurysm and in the parietal thrombus filling aneurysm as well as in plasma and morphotic components of blood should be taken into account when considering the pathomechanism of the formation and growth of the aneurysm.

Conclusions

Abdominal aortic aneurysm is accompanied by a systemic reaction of the organism manifested by the increased activity and concentration of α_1 -AP, the decreased activity and concentration of AT-III and the decreased activity and concentration of cystatins in the blood plasma. It points at the disturbance of the proteinases-antiproteinases balance and activation of blood coagulation in patients with aortic aneurysm.

4. Jean-Claud J.M., Mewman K.M., Li H. i wsp. Possible key role for plasmin in the pathogenesis of activity in abdominal aortic aneurysms. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1994; 7: 675–679.
5. Lindholt J.S., Erlandsen E.J., Henneberg E.W. Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 1472–475.
6. Shah P.K. Inflammation, metalloproteinases, and increase of proteolysis: an emerging pathological paradigm in aortic aneurysm. *Circulation* 1997; 96: 2115–2117.
7. Skóra J., Janczak D., Barć P. i wsp. Badanie poziomu elastyny w ścianie tętniaków aorty brzusznej. *Pol. Merk. Lek.* 2000; 9: 552–553.
8. Tamarina N.A., McMillan W.D., Shively V.P. i wsp. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta. *Surgery* 1997; 122: 264–271.
9. Thompson R.W., Parks W.C. Role of metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms. *Ann. New York Acad. Sci.* 1996; 800: 157–174.
10. Thompson R.W., Holmes D.R., Mertens R.A. i wsp. Production and localization of 92-kilodalton gelatinase in abdominal aortic aneurysms: an elastolytic metalloproteinase expressed by aneurysm — infiltrating macrophages. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 318–326.
11. Wills A., Thompson M.M., Crowther M. i wsp. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms cellular and biochemical mechanisms. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1996; 12: 391–400.
12. Gacko M., Głowiński S. Activities of proteases in parietal thrombus of aortic aneurysm. *Clin. Chim. Acta.* 1998; 271: 171–177.
13. Badmer J.L., Schnebli H.P. Plasma proteinase inhibitors. *Schweiz. Med. Wsch.* 1984; 114: 1359–1363.
14. Ijari Y., Mulvihill E., Schwartz S.M. α_1 -antichymotrypsin, and α_2 -macroglobulin are the antiapoptotic factor of vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 11798–11803.
15. Lindholt J.S., Jorgensen B., Fasting H., Henneberg E.W. Plasma levels of plasmin-antiplasmin-complexes are predictive for small abdominal aortic aneurysms expanding to operation-recommendable sizes. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34: 611–615.
16. Warwas M. Inhibitory proteaz jako białka ostrej fazy. *Diagn. Lab.* 1986; 22: 133–139.
17. Witt I., Tritschler W., Aablok W. Alpha-2-macroglobulin: reference values in serum and plasma with a chromogenic substrate (chromozym TRY). *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1981; 19: 877–878.
18. Howie P.W., Prentice C.R.M., Mc Nicol G.P. A method of anti-thrombin estimation using plasma defibrinated with anicrod. *Brit. J. Haematol.* 1973; 25: 101–110.
19. Sasaki M., Minakata K., Yamamoto H. i wsp. A new component which specificity inhibits thiol proteases. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 1977; 76: 917–924.
20. Gornal A.C., Bardwill C.J., David H.M. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J. Biol. Chem.* 1949; 177: 751–766.
21. Anidjar S., Dobrin P.B., Eichorst M. Correlation of inflammatory infiltrate with the enlargement of experimental aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 1992; 6: 139–147.
22. Cohen J.R., Parikh S., Grella L. Role of the neutrophil in abdominal aortic aneurysm development. *Cardiovasc. Surg.* 1993; 1: 373–377.
23. Gargiulo M., Stella A., Spina M. Content and turnover of extracellular matrix protein in human non-specific and inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1993; 7546–550.
24. Powell J.T., Muller B.R., Greenhalgh R.M. Acute phase proteins in patients with abdominal aortic aneurysms. *J. Cardiovasc. Surg.* 1987; 28: 528–530.
25. Moosa H.H., Peltmann A.B., Steed D.L. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Arch. Surg.* 1989; 12: 4673–4677.
26. Rasmussen T.E., Hallet J.W. Inflammatory aortic aneurysms. *Ann. Surg.* 1997; 225: 155–164.
27. Satta J., Laurila A., Paakko P. i wsp. Chronic inflammation and elastin degradation in abdominal aortic aneurysm disease: an immunohistochemical and electron microscopic study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1998; 15: 313–319.
28. Gacko M. Tkankowy i osoczowy układ hemostatyczny w tętniaku aorty. *Post. Nauk. Med.* 2001; 14: 30–38.
29. Shi G.P., Sukhava G.K., Grubb A. i wsp. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 1191–1197.
30. Gacko M., Worowska A., Głowiński S. Coagulative and fibrinolytic activity in parietal thrombus of aortic aneurysm. *Roczniki AMB* 1999; 44: 102–110.
31. Gacko M., Chrostek L., Worowska A. i wsp. Aktywność katepsyny B oraz aktywność i stężenie cystatyny C ściany i skrzepliny przyściennej tętniaka aorty. *Streszczenia XXXIV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Białystok* 1998: 256.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr hab. med. Marek Gacko
Klinika Chirurgii Naczyń i Transplantacji
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a
15–276 Białystok
tel.: (085) 746–82–77, faks: (085) 746–88–96

Praca wpłynęła do Redakcji: 08.08.2003 r.

