

Piotr Dudlik¹, Anna Miczke²,
Paweł Bogdański³

¹Oddział Kardiologiczny z Pododdziałem
Chorób Wewnętrznych Szpitala
w Puszczykowie

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń
Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

³Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz
Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Neopteryna — nowe możliwości monitorowania miażdżycy

Neopterin — a new parameter in monitoring of atherosclerosis

STRESZCZENIE

Ostatnie lata przyniosły zmianę podejścia do patogenezy miażdżycy. Sugeruje się, że choroba ta jest przewlekłym procesem zapalnym. Zainteresowanie budzą nowe substancje służące do prognozowania i monitorowania miażdżycy. Jedną z nich jest neopteryna — wskaźnik aktywacji makrofagów i modulator stresu oksydacyjnego.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 4, 176–181)

Słowa kluczowe: miażdżycza, śródbłonek, stres oksydacyjny, neopteryna

ABSTRACT

The pathogenesis of atherosclerosis has changed in the recent years. Nowadays atherosclerosis seems to be a chronic inflammatory process. There are some new substances examined as a marker of atherosclerosis. One of them is neopterin, the indicator of macrophages' activity and modulator of oxidative stress.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, vol. 7, no. 4, 176–181)

Key words: atherosclerosis, endothelium, oxidative stress, neopterin

►► Miażdżycza to patologiczny proces dotyczący tętnic, który jest główną przyczyną chorobowości i umieralności w krajach rozwiniętych. Najczęściej manifestuje się chorobą wieńcową i udarem ◀◀

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Paweł Bogdański
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego UM w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: 61 854 93 78, faks: 61 847 85 29
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

Miażdżycza to patologiczny proces dotyczący tętnic, który jest główną przyczyną chorobowości i umieralności w krajach rozwiniętych. Najczęściej manifestuje się chorobą wieńcową i udarem. Prognozuje się, że do 2020 roku miażdżycza stanie się najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Na początku XX wieku Anitchkow i Chalатов zaobserwowali, że u królików karmionych pokarmem bogatym w tłuszcze zwierzęce szybciej dochodziło do sztywnienia naczyń

tętnicznych [1]. Do końca lat 90. ubiegłego wieku uważano, że miażdżycza to choroba zwyrodnieniowa. Rose wysunął teorię odpowiedzi na uszkodzenie (*response to injury hypothesis*) [2]. Teoria ta zakładała, że zwyrodnienie ściany naczynia zaczyna się od uszkodzenia (ubytku) wewnętrznej warstwy tętnicy, czyli śródbłonna. Ubytek ten tworzy wrota dla złogów cholesterolu odkładającego się w błonie środkowej zwanej media. Teoria zwyrodnieniowa obowiązywała do 1999 roku, kiedy to sam Rose ogłosił, że

przyczyną miażdżycy jest jednak zapalenie [3, 4]. Udowodniono bowiem, że transfer utlenionych małych cząsteczek lipoproteinowych oraz komórek zapalnych z krwi do błony środkowej odbywa się przez nieuszkodzony (w znaczeniu fizycznym) śródbłonek. Teoria zapalna została potwierdzona między innymi przez trzech naukowców (Capecci, Evans i Smiethies), którzy opracowali nową metodę badawczą — celowania genowego u myszy. Za swoją nowatorską metodę otrzymali w 2007 roku nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny. Okazało się bowiem, że u myszy pozbawionych genu *apo-E* bardzo szybko pojawiały się zmiany miażdżycowe w naczyniach [5].

DYSFUNKCJA ŚRÓDBŁONKA — POCZĄTEK PATOLOGII

Śródbłonek to pojedyncza warstwa komórek wyściełająca od wewnątrz ścianę tętnicy. Warstwa środkowa — *media*, jest zbudowana z komórek mięśni gładkich. Trzecią, najbardziej zewnętrzną, warstwę stanowi przydanka — *adventitia*. U dorosłego człowieka śródbłonek liczy bilion komórek, waży około 1 kg i obejmuje 7 m² powierzchni [6]. W 1628 roku Harvey stwierdził, że serce jako pompa tłoczy krew do rurek, czyli naczyń. Malphigi opisał naczynia płucne u żaby. Dopiero Recklinghausen jako pierwszy oficjalnie odkrył, że ściana tętnicy jest zbudowana warstwowo, a wewnętrzną warstwę stanowi śródbłonek [6, 7]. Jak się okazało, śródbłonek nie tylko stanowi naturalną barierę oddzielającą płynną tkankę — krew od pozostałych tkanek, ale dzięki produkcji wielu ważnych substancji zapewnia równowagę między wazokonstrykcją a wazodylatacją, procesami krzepnięcia a fibrynolizy, a także jest modulatorem odpowiedzi immunologicznej. Śródbłonek „nieaktywny” zapewnia pełną homeostazę i równowagę wyżej opisanych procesów. Agoniści (acetylocholina, serotonina, histamina) działający na komórkę śródbłonka w warunkach fizjologicznych

dzięki syntetazie tlenu azotu powodują powstanie z L — argininy L — cytrulinę i tlenek azotu. Ten ostatni, poprzez cyklazę guanilową przekształca guanozynotrifosforan (GTP, *guanosine-5'-triphosphate*) w cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP, *cyclic adenosine monophosphate*), który powoduje rozkurcz naczyń (naukowcy, którzy opisali ten proces, otrzymali w 1998 roku Nagrodę Nobla) [8]. Śródbłonek „aktywny” burzy tę równowagę i jest początkiem całej kaskady zdarzeń, których finał stanowi degeneracja miażdżycowa naczyń. Hiperglikemia, hipercholesterolemia oraz palenie tytoniu to tak zwane niehemodynamiczne czynniki aktywujące. Nadciśnienie tętnicze jako najważniejszy fizyczny czynnik uszkadza szczególnie rozwidlenia tętnic. Przepływ krwi wzdłuż naczyń jest laminarny i niezaburzony, co sprawia, że uwalnia się tlenek azotu, który działa wazodylatacyjnie, przeciwzakrzepowo i przeciwzapalnie. Aktywowany jest również enzymatyczny inhibitor stresu oksydacyjnego — dysmutaza nadtlenu, która hamuje aktywność reaktywnych form tlenu. W okolicach rozwidleń tętniczych przepływ krwi jest zaburzony, czyli turbulentny. W tych właśnie miejscach komórki śródbłonka są aktywowane najbardziej i tam też degeneracja miażdżycowa postępuje najszybciej. Z jednej strony tętnicę piersiową wewnętrzną dzięki temu, że ma tak mało rozgałęzień, wykorzystuje się jako naturalny bypass w bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego (CABG, *coronary artery bypass graft*). Z drugiej — gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej oraz tętnica szyjna wspólna jako najbardziej rozgałęzione — najczęściej ulegają zwężeniom, co może skutkować odpowiednio zawałem serca ściany przedniej lub niedokrwieniem centralnego układu nerwowego. Dzieje się tak dlatego, że aktywowany śródbłonek staje się bardziej „przepuszczalny” dla lipoprotein typu LDL (*low-density lipoprotein*) [1].

►► Śródbłonek, dzięki produkcji wielu ważnych substancji, zapewnia równowagę pomiędzy wazokonstrykcją a wazodylatacją, procesami krzepnięcia i fibrynolizy, a także jest modulatorem odpowiedzi immunologicznej ◄◄

STRES OKSYDACYJNY JAKO MODULATOR REAKCJI ZAPALNEJ

Tlen, którym oddychamy, przechodzi czteroetapową redukcję do cząsteczki wody. Na każdym etapie tej kaskady powstają zatem niecałkowicie zredukowane formy tlenu, czyli tak zwane reaktywne formy tlenu (RFT). Cząsteczki te bardzo chętnie wchodzi w reakcje z lipidami, białkami i kwasami nukleinowymi. Najczęściej są to reakcje destrukcyjne. W stanie fizjologii działania RFT są równoważone przez enzymatyczne (peroksydaza glutationu, dysmutaza nadtlenkowa) i nieenzymatyczne (glutation, witamina E, witamina C) antyoksydanty. W sytuacji patologicznej dochodzi albo do zwiększonej aktywności reaktywnych form tlenu, albo do dysfunkcji antyoksydantów. Zaburzony bilans oksydacyjno-antyoksydacyjny nazywany jest stresem oksydacyjnym [9]. Żeby transport pasywny — jak nazwano przechodzenie lipoprotein przez śródbłonek do błony środkowej — był bardziej efektywny, potrzebny jest „poślizg”. Tym „poślizgiem” okazała się reakcja cząsteczki LDL z reaktywnymi formami tlenowymi. Tworzące się wskutek tej reakcji oxyLDL gromadzą się w środkowej błonie tętnicy również dzięki łączeniu się apolipoproteiny B z proteoglikanami macierzy zewnątrzkomórkowej błony środkowej. Stopień „utlenowania” (modyfikacji) lipoprotein LDL jest różny. Okazało się, że bardziej zmodyfikowane cząsteczki silniej „przyciągane” są i związane z usiarczonymi proteoglikanami macierzy zewnątrzkomórkowej. Dalsza modyfikacja zgromadzonych w ścianie naczynia LDL polega na ich utlenianiu i glikolizacji [10]. Jednym z ważniejszych produktów utleniania cząsteczek LDL jest fosfatydylocholina, która stymuluje tworzenie tak zwanych lektynopodobnych receptorów dla utlenionych LDL na komórkach śródbłonna. Aktywacja tych receptorów prowadzi do pobudzenia jądrowego czynnika transkrypcji kappa

B, który poprzez zwiększenie aktywności tkankowego enzymu konwertującego angiotensynę powoduje zwiększoną produkcję tkankowej angiotensyny typu II. Angiotensyna typu II wpływa negatywnie na wiele procesów hemodynamicznych i niehemodynamicznych, między innymi wzrost ciśnienia tętniczego, włóknienie i twardnienie tętnic oraz działanie prozapalne i prozakrzepowe. Działa również na oksydazę NADP/NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen*) co istotnie zaburza równowagę między oksydacją i antyoksydacją poprzez zwiększoną produkcję anionorodnika ponadtlenkowego. Anionorodnik ponadtlenkowy chętnie wchodzi w reakcję z tkankowym tlenkiem azotu, tworząc jedną z najbardziej reaktywnych form tlenu — nadtlenek azotynu (ONOO-) — wstrzymujący aktywność śródbłonkowego enzymu syntetyzującego tlenek azotu na trzy sposoby: poprzez hamowanie jego aktywności bezpośrednio, zwiększanie wiązania z kaweoliną oraz zwiększanie stężenie dimetyloargininy (ADMA, *asymmetric dimethyl-L-arginine*) endogennego inhibitora enzymu syntetyzującego tlenek azotu [11]. Ważną rolę w dalszej modyfikacji cząsteczek LDL pełnią również proteazy (sfingomielinaza i fosfolipaza). Owe procesy powodują powstawanie tak zwanych agregatów zmodyfikowanych cząsteczek LDL, które między innymi zwiększają aktywność endoteliny powodującej skurcz naczyń oraz „przyciągają” makrofagi i zapoczątkowują proces zapalny. Diapedeza — początek zapalenia Zaktywowany śródbłonek zaczyna produkować substancje przyciągające i wiążące komórki zapalne (m.in. molekuly adhezyjne: VCAM [*vascular cell adhesion molecule*], ICAM [*intracellular adhesion molecule*]; selektyna E, P, czynnik tkankowy [TF, *tissue factor*], MCP-1 [*monocyte chemoattractic protein-1*], IL-8 [*interelukine 8*]) [10].

► W sytuacji patologicznej dochodzi albo do zwiększonej aktywności reaktywnych form tlenu, albo do dysfunkcji antyoksydantów. Zaburzony bilans oksydacyjno-antyoksydacyjny nazywany jest stresem oksydacyjnym ◀◀

Czynniki wzrostu makrofagów (M-CSF [*macrophage-specific colony-stimulating factor*], GM-CSF [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]) stymulują różnicowanie monocytów do makrofagów. Aktywne komórki zapalne podobnie jak oxyLDL przechodzą przez nieuszkodzony śródbłonek do błony środkowej tętnicy. Transfer makrofagów ze światła naczynia do błony środkowej to diapedeza. Makrofagi również ulegają aktywacji w ścianie naczynia. Głównymi czynnikami aktywującymi są oxydowane cząsteczki LDL, białko szoku cieplnego 60 (HSP 60, *heat shock protein 60*) oraz endotoksyny bakteryjne [12]. Pierwszym etapem działania makrofagów w obrębie błony środkowej jest „zmiatanie” zmodyfikowanych cząsteczek LDL dzięki wytworzonym na swojej powierzchni tak zwanym receptorom zmiatającym (SR, *scavenger receptors*) [13]. Proces ten przynosi do pewnego etapu korzyści, ponieważ wspólnie z receptorami apo B/E znajdującymi się na komórkach śródbłonna i mięśni gładkich zmniejsza siłę destrukcyjną zmodyfikowanych, utlenionych cząsteczek LDL. W odróżnieniu od receptorów apo B/E liczba receptorów SR wzrasta jednak w miarę gromadzenia się cząsteczek LDL w komórce makrofaga. Dzięki enzymowi ACAT (*acetocoenzyme A acetyltransferase*) cholesterol komórkowy ulega estryfikacji. Kolejną formą zabezpieczenia jest lipoproteina E makrofaga, która wiąże estry cholesterolu „wtłaczanego” do wnętrza komórki. I ta metoda jest jednak niewystarczająca wobec nagromadzonego w komórce cholesterolu. „Przeładowane” cholesterolem makrofagi stają się komórkami piankowatymi. Brak dalszych możliwości estryfikowania cholesterolu doprowadza do wytrącania się kryształów cholesterolowych i rozpadu makrofagów. Makrofagi jednocześnie „prezentują” fragmenty utlenionych cząsteczek LDL jako antygeny limfocytom T. Reakcja immunologiczna jest możliwa dzięki obec-

ności receptora CD40 na makrofagach i liganda CD40L na limfocytach T. Reakcja immunologiczna typu 1 (komórkowa) wraz ze swoimi mediatorami (interferon gamma, czynnik martwicy nowotworów alfa, Il-1, Il-12, Il-18) napędzają miażdżycę. Reakcja immunologiczna typu 2 (humoralna) z mediatorami: Il-4, Il-5, Il-10, Il-13 hamują rozwój miażdżycy [14–16]. Reakcja receptora CD40 z ligandem CD40L aktywuje czynniki transkrypcyjne (NF-kappaB [*nuclear factor kappaB*], AP-1 [*activator protein 1*], STAT-1 [*signal transducer and activator of transcription-1*], Egr-1 [*early growth response protein 1*]) w komórce śródbłonna. Skutkiem tej reakcji są zmiana fenotypu pobudzonej komórki na bardziej prozapalny i promiażdżycowy. To z kolei sprzyja ekspresji molekuł adhezyjnych i czynnika tkankowego na powierzchni komórki. Dlatego blokada połączenia CD40-CD40L może stworzyć nowe możliwości terapeutyczne w zapobieganiu tworzenia się blaszki miażdżycowej [17]. Dalszy proces wiąże się z tworzeniem blaszki miażdżycowej. Pobudzone komórki mięśni gładkich zaczynają się dzielić i migrować w kierunku błony wewnętrznej, tworząc czapkę blaszki miażdżycowej. Namnażające się komórki mięśni gładkich, złogi kryształów cholesterolu oraz wzmożona produkcja macierzy zewnątrzkomórkowej (proteoglikanów i kolagenu) — zwiększają objętość blaszki miażdżycowej.

MYSZY APO E-KNOCKOUT I CHLAMYDIA PNEUMONIAE POTWIERDZAJĄ ZAPALNE TŁO MIAŻDŻYCY

Jak wspomniano, syntetyzowana przez makrofagi lipoproteina E, wiążąc wolny cholesterol, hamuje przez pewien czas tworzenie estrów cholesterolu. Dzięki temu procesowi hamowan są rozpad komórki piankowatej i tworzenie się kryształów cholesterolu w obrębie błony środkowej. Okazało się również, że u myszy pozbawionych genu apo-E (*apo-E knockout*) progresja zmian

►► Transfer makrofagów ze światła naczynia do błony środkowej to diapedeza ◀◀

► Wyniki badań nad składem DNA w komórkach „budujących” blaszkę miażdżycową wykazały obecność antygeny i DNA bakterii *Chlamydia pneumoniae*, wirusa *Herpes*, *Helicobacter pylori* oraz wirusa cytomegalii ◄◄

► Dzięki neopterynie można monitorować początek, przebieg i efekty leczenia różnych procesów zapalnych w organizmie człowieka ◄◄

miażdżycowych w naczyniach przebiegała znacznie szybciej niż w grupie kontrolnej. Poza tym u myszy typu *apo-E knockout* stwierdzono nadekspresję międzykomórkowych i międzynaczyniowych molekuł adhezyjnych typu 1. Wiadomo, że zespół ciężkiego niedoboru odporności (SCID, *severe combined immunodeficiency*) charakteryzuje się niedoborem limfocytów T. U myszy *apo-E knockout* obciążonych tym zespołem miażdżycy zmniejszyła się o 70%. Transfer limfocytów T powodował jednak progresję zmian miażdżycowych do 160% [5]. Wyniki badań nad składem DNA w komórkach „budujących” blaszkę miażdżycową wykazały obecność antygeny i DNA bakterii *Chlamydia pneumoniae*, wirusa *Herpes*, *Helicobacter pylori* oraz wirusa cytomegalii. Jak wykazano w dalszych badaniach, destrukcyjny wpływ bakterii *Chlamydia pneumoniae* na ścianę tętnicy przejawiał się zarówno poprzez bezpośrednie działanie, jak i pośrednio poprzez aktywnego makrofaga [18]. *Chlamydia* jako bakteria wewnątrzkomórkowa stymuluje bowiem makrofaga do syntezy wielu czynników wzrostowych, zapalnych i prozakrzepowych. Poza tym antygeny *Chlamydiae*, a szczególnie HSP mają budowę zbliżoną do antygenów ludzkich. Dzięki temu jest możliwa reakcja krzyżowa, w której układ immunologiczny atakuje bakterię oraz własną tkankę.

NEOPTERYNA — NOWE MOŻLIWOŚCI MONITOROWANIA MIAŻDŻYCY

Neopteryna to nieswoisty mediator odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Jest pterydyną — barwnikiem wyizolowanym z larw pszczoł i z meduzy królewskiej w 1963 roku. W 1967 roku neopterynę wyizolowano z moczu ludzkiego. Wydzielają ją makrofagi stymulowane przez interferon gamma produkowany przez limfocyty T. Jest zatem markerem aktywności makrofagów [19]. W związku z powyższym okazało się, że dzięki neopterynie można monitorować początek, przebieg i efekty leczenia

różnych procesów zapalnych w organizmie człowieka. Wyższe stężenie neopteryny wyprzedza pojawienie się objawów odry, grypy, cytomegalii oraz zakażenia wirusem HIV. Wysokie stężenie neopteryny koreluje również z wielkością guza nowotworowego oraz gorszym rokowaniem co do przyjęcia się przeszczepu [20]. Włączenie leczenia (np. leki antywirusowe, glikokortykosteroidy) powoduje jednak spadek stężenia neopteryny. Jak się okazało, związek ten odgrywa także istotną rolę w procesie miażdżycowym. Stymuluje wytwarzanie w komórkach śródbłonna indukowanej syntetyzacji tlenu azotu, która produkuje wysoce reaktywny anion nadtlenkowy. Neopteryna jest zatem modulatorem stresu oksydacyjnego. Wzrost jej stężenia wiąże się z niestabilnością blaszki miażdżycowej. W związku z powyższym neopteryna mogłaby być markerem służącym do prognozowania i monitorowania w ostrych zespołach wieńcowych.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy stwierdzić, że zmiana podejścia do patogeny miażdżycy niesie ze sobą nowe możliwości terapeutyczne. Dzięki poznaniu struktury i funkcji śródbłonna wiadomo obecnie, w jaki sposób (farmakologicznie i nefarmakologicznie) można spowolnić lub całkowicie zahamować migrację cząsteczek LDL i makrofagów do błony środkowej tętnicy. Dowiedziono jednak, że hiperlipidemia i proces zapalny to największy „winowajcy” odpowiedzialni za tworzenie się blaszki miażdżycowej. Statyny, co udowodniono w wielu badaniach, obniżają stężenie cholesterolu. Zahamowanie na odpowiednim etapie procesu zapalnego, na przykład zatrzymanie reakcji CD40-CD40L, szczepionka przeciwko przeciwciałom anti-LDL czy eliminacja drobnoustrojów typu *Chlamydia pneumoniae*, mogłoby w połączeniu ze statynami spowodować znaczny postęp w leczeniu chorób na podłożu miażdżycowym.

PIŚMIENNICTWO:

1. Leonard S.L., Pathophysiology of heart disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty, 4th ed. 2007; 129–152.
2. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. NEJM 1998; 340: 115–126.
3. Ross R., Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis. NEJM 1976; 295: 369–377.
4. Davies P.F., Reidy M.A., Goode T.B., Bowyer D.E. Scanning electron microscopy in the evaluation of endothelial integrity of the fatty lesion in atherosclerosis. Atherosclerosis 1976; 25: 125–130.
5. Cappecchi M.R. Generating micewith targetet mutation. Nature Med. 2001; 7: 1086–1090.
6. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. i wsp. Endothelial cells in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998; 91: 3527–3561.
7. Fishman A.P. Endothelium: a distributed organ of diverse capabilities. Ann NY Acad Sci 1982; 401: 1–8.
8. Hamasaki S., Higano S.T., Suiwadi J.A. i wsp. Cholesterol lowering treatment is associated with improvement in coronary vascular remodelling and endothelial function in patient with normal and mildly diseased coronary arteries. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20: 737–743.
9. Boveris A. Biochemistry of free radicals: from electron to tissues. Medicina (B Aires) 1998; 58: 350–356.
10. Lusis A.J. Atherosclerosis. Nature 2000; 407: 233–241.
11. Vergnani L., Hatrik S., Ricci F. i wsp. Effect of native- and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production. Circulation 2000; 101: 1261–1266.
12. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. NEJM 2005; 352: 1685–1695.
13. Suzuki H., Kurihara Y., Takeya M. i wsp. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. Nature 1997; 386: 292–296.
14. Daughtery A., Rateri D.L. T lymphocytes in atherosclerosis. The Yin-Yang of Th1 and Th2 influence on lesion formation. Circ. Res. 2002; 90: 1039–1040.
15. Laurat E., Poirier B., Tupin E. i wsp. *In vivo* downregulation of T helper cel 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. Circulation 2001; 104: 197–202.
16. Pinderski L.J., Fishbein M.P., Subbanagounder G. i wsp. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. Circ. Res. 2002; 90: 1064–1071.
17. Welt F.G., Rogers S.D., Zhang X. i wsp. GP IIb/IIIa inhibition with eptifibatid lowers levels of soluble CD40L and RANTES after percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc. Interv. 2004; 61: 185–189.
18. Thom D.H., Wang S.P., Grayston J.T. i wsp. Chlamydia pneumoniae strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease. Arterioscler. Thromb. 1991; 11: 547–551.
19. Bayer M., Schmitz S., Westermann J. i wsp. Evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of neopterin. Clin. Lab. 2005; 51: 495–504.
20. Garcia-Moll X., Cole D., Zouridakis E. i wsp. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. Heart 2000; 83: 346–350.