

STRESZCZENIE

Tętniak aorty brzusznej (TAB) jest degeneracyjnym schorzeniem układu krążenia charakteryzującym się stopniowym i nieodwracalnym rozszerzeniem aorty brzusznej. TAB dotyczy około 2,4% populacji, 5 – krotnie częściej występuje mężczyźni niż kobiety. U większości pacjentów pojawia się poniżej odejścia tętnic nerkowych (30,9%). W patogenezie TAB podkreśla się rolę obecności przewlekłego zapalenia i niszczenia przestrzeni pozakomórkowej w ścianie aorty. Zapalenie może objawiać się podwyższeniem stężenia białek ostrej fazy i zwiększoną zawartością cytokin w ścianie tętniaków.

Cytokiny to grupa sygnałowych białek, regulujących wiele procesów metabolicznych zachodzących w organizmie. Ich działanie jest widoczne na wielu płaszczyznach, między innymi przyczyniają się do nasilenia procesów zapalnych, zarówno ostrych jak i przewlekłych.

Opisano szereg cytokin pojawiających się w odpowiedzi na zapalenie. Najlepiej opisane to TNF- α oraz interleukina - 6 działające prozapalnie. Ostatnie doniesienia wskazują znaczącą rolę kolejnych cytokin takich jak: osteopontyna (OPN), osteoprotegryna (OPG), interleukina - 18 i 33 w patogenezie tętniaka aorty brzusznej.

Osteopontyna (OPN) jest wielofunkcyjnym białkiem uczestniczącym w wielu procesach fizjologicznych, pośredniczy w migracji, adhezji i przeżywaniu wielu typów komórek. OPN dzięki aktywacji makrofagów odgrywa znaczącą rolę w przewlekłych procesach zapalnych i chorobach autoimmunologicznych.

Osteoprotegryna (OPG) jest białkiem należącym do rodziny receptora TNF (tumor necrosis factor). *In vitro* osteoprotegryna wykazuje działanie antyapoptotyczne względem komórek śródbłonna, natomiast *in vivo* jest czynnikiem propagującym neowaskularyzację. Jej poziom we krwi koreluje ze stopniem zaawansowania procesu miażdżycowego w tętnicach oraz wskazuje zwiększoną ekspresję w tkankach tętniaka aorty brzusznej.

Interleukina - 18 należy do rodziny interleukiny - 1. Produkowana jest przez komórki układu immunologicznego takie jak: monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, nabłonkowe i osteoblasty. Uczestniczy w przewlekłych procesach zapalnych zachodzących w naczyniach krwionośnych, posiada rolę potencjalnej cytokiny biorącej udział w neowaskularyzacji.

Interleukina - 33 należy do rodziny interleukiny - 1. Posiada dwie funkcje: wewnątrzkomórkowego czynnika o właściwościach regulatora transkrypcji oraz

zewnątrzkomórkowej cytokiny. Jako cytokina zewnątrzkomórkowa wiąże się z receptorem znajdującym się na powierzchni komórek docelowych, który składa się między innymi z białka ST2. Ze względu na fakt, że białko receptorowe ST2 dla IL - 33 jest produkowane przez komórki endotelialne, epitelialne oraz fibroblasty, sugeruje się udział tej interleukiny w patogenezie wielu chorób, a ekspresja białka ST2 w komórkach endotelialnych aorty może sugerować potencjalny wpływ IL - 33 na powstawanie tętniaka aorty brzusznej.

Cel pracy stanowiła ocena i porównanie stężeń, oraz korelacja wybranych cytokin: osteopontyny, osteoprotegryny, IL - 18 i 33 w osoczu krwi i homogenatach tkankowych u pacjentów z tętniakami aorty brzusznej i z zespołem Leriche'a uznaną za grupę referencyjną.

Badaniem objęto grupę 80 pacjentów z rozpoznaniem tętniakiem aorty brzusznej leczonych w Oddziale Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu. Grupę referencyjną stanowiło 18 pacjentów z rozpoznaniem zespołem Leriche'a.

Stężenie wybranych cytokin: OPN, OPG, IL - 18 i 33 w osoczu krwi i homogenatach tkankowych oznaczono metodą immunoenzymatyczną, wykorzystując do tego celu dostępne na rynku komercyjne zestawy zgodnie zaleceniami producenta.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy użyciu komputerowego pakietu programów statystycznych.

Na podstawie wykonanych badań, w oparciu o uzyskane wyniki stwierdzono obecność czterech badanych cytokin (OPN, OPG, IL - 18 i 33) u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej jak i z zespołem Leriche'a. W osoczu krwi pacjentów z TAB i z zespołem Leriche'a stężenie badanych cytokin: OPN, OPG , IL - 33 były podobne, nie różniły się statystycznie istotnie, poza IL - 18 , której stężenie było wyższe w zespole Leriche'a. Stwierdzono istotne statystycznie korelacje między cytokinami OPN i OPG oraz OPG i IL - 33 u pacjentów z TAB, oraz korelacje OPN i OPG u chorych z zespołem Leriche'a. Natomiast w homogenatach tkankowych pobranych śródoperacyjnie badane cytokiny zachowywały się różnie. U pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej stwierdzono wyższe stężenia OPN, IL - 33, podobne OPG i niższe IL - 18. Analizując uzyskane wyniki stwierdza się że obecne w obu chorobach wybrane cytokiny: OPN, OPG, IL - 18 i 33 biorą udział w przewlekłym procesie zapalnym w chorobach sercowo - naczyniowych, natomiast nie są swoistymi markerami w patogenezie tętniaków aorty brzusznej.

ABSTRACT

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a degenerative disease of circulatory system characterized by gradual and irreversible extension of abdominal aorta.

AAA affects about 2,4% of population and it is 5 times more prevalent in women than in men. In most patients' aneurysm appears below the renal artery. (30,9%). In AAA pathogenesis the role of presence of chronic inflammation and decay of intercellular space is underlined. Inflammation may be reflected in acute phase proteins concentration elevation and increased content of cytokines in aneurysm walls.

Cytokines are a group of signal proteins regulating numerous metabolic processes in the body. Their activity can be observed in many areas, one of which is that of intensifying both acute and chronic inflammation

A series of cytokines appearing in response to inflammation have been described. The best described cytokines are TNF - α and proinflammatory interleukin - 6. Recent findings indicate a significant role of other cytokines such as osteopontin (OPN), osteoprotegrin (OPG), interleukin - 18 and 33 present in abdominal aortic aneurysm pathogenesis.

Osteopontin (OPN) is a multifunctional protein taking part in numerous physiological processes; it mediates in migration, adhesion and survival of many cells types. Thanks to macrophages activation, OPN plays a significant role in chronic inflammation processes and autoimmunological diseases.

Osteoprotegrin (OPG) is a protein from TNF (tumor necrosis factor) receptor family. *In vitro* osteoprotegrin displays antiapoptotic activity towards endothelium cells, whereas *in vivo* is a factor propagating neovascularization. Its level in blood correlates with the degree of atherosclerotic process progress in arteries and shows increased expression of abdominal aortic aneurysm tissues.

Interleukin - 18 from interleukins - 1 family is produced by immunological system cells such as: monocytes, macrophages, dendritic and epithelial cells and osteoblasts. It takes part in chronic inflammation processes taking place in blood cells. Its role is of a potential cytokine taking part in neovascularisation.

Interleukin - 33 from interleukins family - 1 has 2 functions: intracellular factor with transcript regulator properties and extracellular cytokine. As an extracellular cytokine it associates with the receptor on the surface of target cells which consists of protein ST2. Due to the fact the receptor protein ST2 for IL - 33 is produced by endothelial and epithelial cells as

well as fibroblasts, it is suggested that the Interleukin is present in pathogenesis of many diseases, whereas the ST2 protein expression in the aorta endothelial cells, may imply potential influence of IL - 33 on development of abdominal aortic aneurysm.

The aim of this work was assessment and comparison of concentrations as well as correlation of selected cytokines: Osteopontin, Osteoprotegrin, IL - 18, and IL - 33 in blood plasma and tissue homogenates of patients with abdominal aortic aneurysm and Leriche's syndrome recognized as a reference group.

The research was done on the group of 80 patients diagnosed with abdominal aortic aneurysm treated at General and Vascular Surgery Ward of Provincial Specialized Hospital in Wrocław. The reference group was 18 patients diagnosed with Leriche's syndrome.

Concentration of selected cytokines: OPN, OPG, IL - 18 and IL - 33 in blood plasma and homogenates was checked by means of immunoenzymatic method which uses for this purpose available on the market commercial sets in accordance with producer's recommendations.

Analysis of the findings was done by computer statistical programme package.

On the basis of the conducted research and obtained results, presence of 4 examined cytokines (OPN, OPG, IL - 18 and IL - 33) was reported at patients with abdominal aortic aneurysm and Leriche's syndrome.

Concentrations of the examined cytokines: OPN, OPG, IL - 18 and IL - 33 in blood plasma of patients with AAA and Leriche's syndrome were similar and did not differ statistically much from one another, except IL - 18 where its concentration was higher in Leriche's syndrome. Significant statistical correlations among cytokines: OPN & OPG and OPG & IL - 33 have been reported at patients with AAA and a correlation OPN & OPG at patients with Leriche's syndrome. However, in case of taken intraoperatively tissue homogenates, the tested cytokines behaved differently. Patients with abdominal aortic aneurysm were reported to have had a higher concentration of OPN, IL - 33, similar OPG and lower IL - 18.

Analysing the findings it is concluded that currently in case of both diseases, the selected cytokines: OPN, OPG, IL - 18 and IL - 33 participate in chronic inflammation process in cardiovascular diseases. Yet, they do not constitute specific markers in abdominal aortic aneurysm pathogenesis.