

MARTA NEGRUSZ-KAWECKA<sup>1</sup>, RAFAŁ PORĘBA<sup>2</sup>, WALENTYNA MAZUREK<sup>1</sup>, BOGUMIŁ HALAWA<sup>1</sup>

## Badania stężeń cytokin o działaniu prozapalnym i przeciwzapalnym u chorych z ostrym zespołem wieńcowym

### The Study of Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines Concentrations in Patients with Acute Coronary Syndrome

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Przewlekła reakcja zapalna o charakterze miejscowym dotycząca ściany naczyniowej destabilizuje blaszki miażdżycowe i stanowi najważniejszą przyczynę wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego.

**Cel pracy.** Ocena w surowicy chorych na ostry zespół wieńcowy cytokin o działaniu prozapalnym (IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ); przeciwzapalnym (IL-10) oraz określenie zależności między stężeniami tych cytokin a stężeniem w surowicy tlenu azotu.

**Materiał i metody.** Badania przeprowadzono u 99 chorych, w tym 48 chorych miało niestabilną dławicę piersiową, a 51 świeży zawał mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST leczony pierwotną angioplastyką naczyńia dozałowego. Grupę kontrolną stanowiły 54 osoby ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca. U wszystkich chorych w surowicy oceniano stężenia cytokin, takich jak IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10 i TNF- $\alpha$  oraz stężenie tlenu azotu. Oznaczenia u chorych na ostry zespół wieńcowy były wykonywane trzykrotnie, a u chorych ze stabilną dławicą piersiową raz.

**Wyniki.** U chorych na ostry zespół wieńcowy stężenia IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  były najwyższe w okresie ostrego niedokrwienia oraz wyższe w porównaniu do chorych, u których występowała stabilna postać dławicy piersiowej. Porównując stężenia NO w okresie ostrego niedokrwienia wykazano, że u chorych na ostry zespół wieńcowy były istotnie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej.

**Wnioski.** Przeprowadzone badania wskazują na udział cytokin oraz tlenu azotu w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 5, 917–922).

**Słowa kluczowe:** ostry zespół wieńcowy, cytokiny, blaszka miażdżycowa.

#### Abstract

**Background.** Local chronic inflammatory reaction placed within vascular wall makes atherosclerotic plaque unstable and one of the main causes of acute coronary syndrome.

**Objectives.** Estimation of serum concentrations of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory cytokine (IL-10) in patients with acute coronary syndrome, and determination of correlations between those cytokines and serum concentration of nitric oxide.

**Material and Methods.** The studies were performed in a group of 99 patients with acute coronary syndrome: 48 patients with unstable angina and 51 persons with ST-elevation myocardial infarct treated with primary angioplasty of infarct related artery. The control group consisted of 54 persons with stable coronary heart disease. In all patients serum concentrations of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$  and nitric oxide were measured. The tests were carried out three times in patients with acute coronary syndrome and only once in patients with stable angina.

**Results.** In patients with acute coronary syndrome concentrations of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  were the mostly increased during acute ischemia and they were significantly higher than in the group with stable angina. During acute ischemia nitric oxide concentrations were significantly decreased in patients with acute coronary syndrome in comparison with control group.

**Conclusions.** The studies revealed that cytokines and nitric oxide may participate in pathology and development of acute coronary syndrome (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 5, 917–922).

**Key words:** acute coronary syndrome, cytokines, atherosclerotic plaque.

Czynnikiem etiopatogenetycznym ostrych zespołów wieńcowych jest uszkodzenie blaszki miażdżycowej z aktywacją makrofagów, których metaloproteiny powodują uszkodzenie kolagenu ściany tętnic wieńcowych. Procesy te mogą wpływać na stężenie cytokin zarówno prozapalnych, jak i przeciwzapalnych, które mogą wzajemnie znosić swoje działania [1, 2]. Cytokiny, szczególnie prozapalne, mogą być syntetyzowane nie tylko przez komórki układu immunologicznego, ale również przez inne komórki zawierające jądro, w tym kardiomiocyty. Przewlekła reakcja zapalna o charakterze miejscowym, dotycząca ściany naczyniowej, destabilizuje blaszki miażdżycowe i jest najważniejszą przyczyną wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego [3]. Synteza cytokin może być pobudzana przez bodźce zewnętrzne, które prowadzą do niedokrwienia mięśnia serca [2]. Badania stężeń cytokin w kardiologii dotyczyły przede wszystkim niewydolności krążenia, a ich udział w chorobie niedokrwiennej serca nie jest jednoznacznie określony.

Celem pracy było badanie u chorych na ostry zespół wieńcowy stężeń w surowicy cytokin o działaniu prozapalnym: interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukiny 2 (IL-2), czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i cytokiny o działaniu przeciwzapalnym, za jaką jest uznawana interleukina 10 (IL-10) oraz określenie zależności między stężeniami tych cytokin a stężeniem w surowicy tlenu azotu (NO), znanego endogennego czynnika o działaniu rozszerzającym naczynia.

## Material i metody

Badania wykonano u 153 osób (średnia wieku:  $55,3 \pm 16,8$  lat), w tym u 102 mężczyzn w wieku  $58,7 \pm 14,2$  lat oraz 51 kobiet w wieku  $51,8 \pm 10,4$  lat. W grupie I było 48 chorych z rozpoznaną niestabilną dławicą piersiową (UN – *unstable angina*), w grupie II – 51 chorych ze świeżym zawałem mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką naczynia dożyłowego (ACS – STEMI, *acute coronary syndrome – ST elevation myocardial infarction*), a w grupie III (kontrolnej) – 54 chorych na stabilną postać choroby niedokrwiennej serca (SA – *stable angina*).

Oznaczenia u chorych na niestabilną dławicę piersiową (grupa I) były wykonywane trzykrotnie: w okresie ostrego niedokrwienia mięśnia serca (I oznaczenie), następnie bezpośrednio po ustąpieniu cech ostrego niedokrwienia (II oznaczenie) oraz po siedmiu dniach (III oznaczenie). U chorych ze świeżym zawałem serca typu STEMI (grupa II) oznaczenia były również wykonywane trzy

razy: w okresie ostrego niedokrwienia mięśnia serca (oznaczenie I), następnie bezpośrednio po pierwotnej angioplastyce naczynia dożyłowego (oznaczenie II) oraz trzeci raz po siedmiu dniach od interwencji (oznaczenie III). U chorych na stabilną dławicę piersiową (grupa III) oznaczenia wykonano tylko jeden raz (oznaczenie I).

Krew żylną pobierano do probówki zawierającej EDTA. Po odwirowaniu (z szybkością 10 tys. obrotów/minutę) surowicę zamrożono i przechowywano w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Stężenia interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukiny 10 (IL-10) i czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) w surowicy oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA, opierając się na testach firmy Milenia Biotec GmbH nr 61231 (Bad Neuheim, Niemcy). Stężenie interleukiny 2 (IL-2) w surowicy także oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA za pomocą testów firmy BENDER Med-Systems GmbH nr BMS 221 INST (Wiedeń, Austria).

Stężenie tlenu azotu oznaczano testem kolorymetrycznym – Nitrite/Nitrate ( $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ ) firmy R&D Systems nr DE 1500 (Minneapolis, USA). Ponieważ NO jest utleniany do  $\text{NO}_2$  i  $\text{NO}_3$ , stężenie NO oznaczano metodą pośrednią przez pomiar stężeń tych anionów w próbach.

Projekt zrealizowano w ramach badań własnych uczelni (nr ewidencyjny 390 w AM we Wrocławiu) po wcześniejszym uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej.

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem programu statystycznego STATISTICA PL 6.0 (StatSoft PL). Obliczono średnie ( $\bar{x}$ ) i odchylenia standardowe (SD) oznaczonych wskaźników. Rozkład zmiennych sprawdzano testem W Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym do dalszej analizy statystycznej wykorzystywano analizę wariancji (ANOVA). W przypadku zmiennych o rozkładzie innym niż normalny stosowano nieparametryczny odpowiednik analizy wariancji test ANOVA Kruskala-Wallisa. Różnice statystycznie istotne między badanymi średnimi oznaczono testem *post-hoc* Newmana-Keulsa. Korelacje cząstkowe między badanymi zmiennymi sprawdzono przez wyznaczenie współczynnika korelacji  $r$  (Pearsona dla zmiennych o rozkładzie zbliżonym do normalnego lub Spearmana dla zmiennych o innym rozkładzie). Za istotne statystycznie przyjmowano wyniki na poziomie  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Wyniki badań przedstawiono w tabeli 1. Porównując oznaczenia wszystkich badanych wskaźników w grupie chorych na niestabilną dławicę

**Tabela 1.** Stężenia w surowicy badanych wskaźników. Wyniki podano jako średnie i odchylenia standardowe**Table 1.** Serum concentration of the study parameters. Results were shown as a mean and standard deviation

	Wskaźnik (Parameter)	I oznaczenie (I test)	II oznaczenie (II test)	III oznaczenie (III test)
Grupa I (Group I)	IL-1β (pg/ml)	<b>4,70 ± 1,76<sup>1, 7, 8</sup></b>	3,26 ± 1,68	<b>2,91 ± 1,26<sup>1</sup></b>
	IL-2 (pg/ml)	2,52 ± 1,06	2,49 ± 0,98	2,42 ± 1,26
	TNF-α (pg/ml)	<b>5,90 ± 2,35<sup>2, 10</sup></b>	4,70 ± 1,76	<b>2,52 ± 1,06<sup>2</sup></b>
	IL-10 (pg/ml)	13,40 ± 8,99	15,64 ± 10,12	15,95 ± 6,34
	NO (μmol/ml)	<b>19,66 ± 11,51<sup>3, 12</sup></b>	<b>23,64 ± 9,68<sup>4</sup></b>	<b>26,48 ± 10,25<sup>3, 4</sup></b>
Grupa II (Group II)	IL-1β (pg/ml)	<b>4,90 ± 2,12<sup>7, 9</sup></b>	4,92 ± 2,80	3,90 ± 2,05
	IL-2 (pg/ml)	<b>2,32 ± 0,16<sup>5</sup></b>	<b>2,74 ± 0,19<sup>5, 6</sup></b>	<b>2,30 ± 1,06<sup>6</sup></b>
	TNF-α (pg/ml)	<b>5,82 ± 2,11<sup>11</sup></b>	5,84 ± 2,49	3,91 ± 0,99
	IL-10 (pg/ml)	13,72 ± 4,63	13,64 ± 6,31	14,30 ± 5,00
	NO (μmol/ml)	<b>20,00 ± 13,91<sup>13</sup></b>	21,23 ± 16,11	20,07 ± 12,76
Grupa III (Group III)	IL-1β (pg/ml)	<b>2,92 ± 1,96<sup>8, 9</sup></b>		
	IL-2 (pg/ml)	2,53 ± 2,62		
	TNF-α (pg/ml)	<b>2,61 ± 1,70<sup>10, 11</sup></b>		
	IL-10 (pg/ml)	14,23 ± 4,32		
	NO (μmol/ml)	<b>25,74 ± 10,15<sup>12, 13</sup></b>		

<sup>1</sup> p < 0,05; <sup>2</sup> p < 0,05; <sup>3</sup> p < 0,01; <sup>4</sup> p < 0,05; <sup>5</sup> p < 0,05; <sup>6</sup> p < 0,05; <sup>7</sup> p < 0,05; <sup>8</sup> p < 0,01; <sup>9</sup> p < 0,01; <sup>10</sup> p < 0,01; <sup>11</sup> p < 0,01; <sup>12</sup> p < 0,01; <sup>13</sup> p < 0,01.

piersiową (grupa I), stwierdzono, że stężenie IL-1β było najwyższe w okresie ostrego niedokrwienia mięśnia serca. W trakcie obserwacji wystąpił spadek jej stężenia, a różnica istotna statystycznie występowała między oznaczeniem I i oznaczeniem III (p < 0,05). Porównując stężenia IL-2 u chorych na niestabilną dławicę piersiową w okresie ostrego niedokrwienia mięśnia serca, bezpośrednio po jego ustąpieniu oraz po siedmiu dniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Stężenie TNF-α w okresie ostrego niedokrwienia mięśnia serca nie różniło się od stężenia tej cytokiny bezpośrednio po ustąpieniu cech ostrego niedokrwienia oraz było istotnie statystycznie wyższe niż po upływie siedmiu dni od incydentu niedokrwienia mięśnia serca (p < 0,05). Porównując między sobą stężenia IL-10 u chorych na niestabilną dławicę piersiową w okresie ostrego niedokrwienia mięśnia serca, bezpośrednio po jego ustąpieniu oraz po siedmiu dniach od incydentu nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Porównując między sobą stężenia NO, wykazano istotne statystycznie ich zwiększanie się bezpośrednio po oraz po siedmiu dniach od ustąpienia ostrego niedokrwienia serca w porównaniu do okresu ostrego niedokrwienia (odpowiednio: p < 0,01; p < 0,05).

Porównując oznaczenia wszystkich badanych wskaźników w grupie chorych ze świeżym zawałem mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką naczyńa dozałowego (grupa II), stwierdzono, że stężenia IL-1β nie różniły się istotnie statystycznie między sobą w trzech przeprowadzonych oznaczeniach. Porównując między sobą stężenia IL-2 u chorych z grupy II, stwierdzono, że jej stężenia bezpo-

dnio po zabiegu angioplastyki wieńcowej były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do stężeń w okresie ostrego niedokrwienia mięśnia serca oraz po siedmiu dniach od interwencji na naczyniach wieńcowych (odpowiednio: p < 0,05; p < 0,05). Stężenia TNF-α w okresie ostrego niedokrwienia mięśnia serca oraz bezpośrednio po angioplastyce wieńcowej nie różniły się statystycznie w porównaniu do oznaczonego w siódmym dniu po interwencji. Podobnie stężenie IL-10 w okresie ostrego niedokrwienia mięśnia serca oraz bezpośrednio po angioplastyce wieńcowej nie różniło się istotnie statystycznie w porównaniu do oznaczonego w siódmym dniu po interwencji. Porównując między sobą stężenia NO, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi oznaczeniami.

Porównując między sobą stężenia IL-1β w okresie ostrego niedokrwienia wykazano, że u chorych ze świeżym zawałem serca były one istotnie wyższe w porównaniu do chorych na niestabilną dławicę piersiową (p < 0,05) i były wyższe w obu grupach w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: p < 0,01; p < 0,01). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic, gdy porównano między sobą stężenia IL-2 w okresie ostrego niedokrwienia (grupa I i grupa II), nie różniły się również od oznaczonych w grupie ze stabilną dławicą piersiową. Porównując stężenia TNF-α w okresie ostrego niedokrwienia, wykazano, że u chorych na niestabilną dławicę piersiową i u chorych ze świeżym zawałem serca były istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: p < 0,01; p < 0,01), a między sobą nie różniły się istotnie statystycznie. Nie wykaza-

no istotnych statystycznie różnic, porównując między sobą stężenia IL-10 w okresie ostrego niedokrwienia (grupa I i grupa II), nie różniły się również u tych chorych od oznaczonych w grupie ze stabilną dławicą piersiową. Porównując stężenia NO w okresie ostrego niedokrwienia, wykazano, że u chorych na niestabilną dławicę piersiową i u chorych ze świeżym zawałem serca były istotnie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio:  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ), a między sobą nie różniły się istotnie statystycznie.

W grupie chorych na niestabilną dławicę piersiową i u chorych ze świeżym zawałem serca typu STEMI w okresie ostrego niedokrwienia występowały dodatnie zależności liniowe między stężeniami IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  (w grupie I:  $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ; w grupie II:  $r = 0,89$ ;  $p < 0,01$ ). Po siedmiu dniach od ostrego niedokrwienia w grupie I występowały ujemne zależności liniowe między stężeniami IL-2 i IL-10 ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ) oraz między stężeniami TNF- $\alpha$  i IL-10 ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ). Po siedmiu dniach od leczenia w grupie II stwierdzono występowanie ujemnej zależności liniowej między stężeniami IL-1 $\beta$  i NO ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ).

## Omówienie

Wybrane do badania cytokiny są grupą związków zaangażowanych w kontrolę oraz modulację procesu zapalnego. IL-1 $\alpha$  jest zasadniczą interleukiną o działaniu prozapalnym. Syntezowana przez makrofagi aktywuje limfocyty do czynnej regulacji zapalenia przez stymulację tworzenia kolejnych cytokin, w tym IL-6, która z kolei wzmacnia w wątrobie syntezę białka C-reaktywnego (CRP – *C-reactive protein*). IL-1 $\beta$  działa na komórki mięśniówki gładkiej prowadząc do wzmożonej odpowiedzi z ich strony na czynniki wzrostu i proliferacji [4]. Immunologiczna reakcja na przewlekły stan zapalny w ścianie naczyniowej wiąże się również z uwalnianiem z makrofagów innych cytokin o działaniu prozapalnym, takich jak IL-2 i TNF- $\alpha$ . Cytokiny o działaniu prozapalnym nie tylko odgrywają istotną rolę w sekwencji zmian prowadzących do wykształcenia blaszki miażdżycowej, ale także są powiązane, przez inne czynniki, z układem krzepnięcia i fibrynolizy, co ma niewątpliwie znaczenie w etiopatogenezie ostrych zespołów wieńcowych [5]. Przeciwną funkcję odgrywa IL-10, która hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin z aktywowanych makrofagów i limfocytów [6]. Tlenek azotu (NO – *nitric oxide*), odkryty wcześniej jako śródbłonkowy czynnik rozszerzający naczynia (EDRF – *endothelial derived relaxing factor*), pełni zasadniczą rolę w utrzy-

maniu napięcia i reaktywności naczyń [7]. Jest wydzielany w sposób ciągły i powoduje osłabienie napięcia skurczowego naczyń tętniczych, przez co zapewnia odpowiedni do zapotrzebowania przepływ tkankowy krwi. NO jest kluczowym czynnikiem wpływającym na napięcie mięśni gładkich naczyń i przeciwdziała czynnikom silnie zwężającym naczynia, takim jak endotelina 1 oraz angiotensyna II [8]. Ponadto hamuje adhezję, aktywację i agregację płytek oraz powstrzymuje rozrost mięśni gładkich naczyń. Zmniejsza wydzielanie przez śródbłonek czynnika aktywującego płytki (PAF – *platelet activating factor*). Tlenek azotu wykazuje ochronny wpływ w odniesieniu do ściany naczyniowej, przede wszystkim przez zapobieganie utlenianiu lipidów i obniżanie aktywności wolnych rodników tlenowych [9]. Działanie rozszerzające naczynia tlenu azotu odbywa się przez aktywację cykazy guanylanowej i wzrost stężenia cyklicznego GMP [10].

Badania przeprowadzono u 99 chorych na ostry zespół wieńcowy, w tym u 48 chorych na niestabilną dławicę piersiową oraz u 51 chorych ze świeżym zawałem mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką naczynia dozwolowego. Grupę kontrolną stanowiło 54 chorych na stabilną postać choroby niedokrwiennej serca. U wszystkich chorych oceniano w surowicy stężenia cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$  oraz IL-10, uznanej cytokiny o działaniu przeciwzapalnym, a także stężenia tlenu azotu, czynnika rozszerzającego naczynia krwionośne. Oznaczenia u chorych na ostry zespół wieńcowy były wykonywane trzykrotnie, a u chorych na stabilną dławicę piersiową raz.

Przeprowadzone badania wskazują na udział cytokin prozapalnych, przeciwzapalnych i tlenu azotu w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych. Zarówno u chorych na niestabilną dławicę piersiową, jak i u chorych ze świeżym zawałem serca stężenie interleukiny 1 $\beta$  było najwyższe w okresie ostrego niedokrwienia oraz wyższe w porównaniu do chorych na stabilną postać dławicy piersiowej. Odmienne były spostrzeżenia Kubika et al. [11], którzy wykazali niższe stężenie interleukiny 1 $\beta$  u chorych na niestabilną dławicę piersiową w porównaniu do chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej bez objawów choroby niedokrwiennej serca. Ponadto w przeprowadzonych badaniach wykazano, że u chorych ze świeżym zawałem serca jej stężenie było wyższe w porównaniu do chorych na niestabilną dławicę piersiową. U chorych po ostrym incydencie wieńcowym leczonych angioplastyką tętnicy dozwolowej zaobserwowano przejściowe, nieistotne zwiększenie jej stężenia bezpośrednio po zabiegu. Podobne były obserwacje Wanga et al. [12], którzy ponadto



wskazali na możliwość wykorzystania oznaczeń stężeń cytokin prozapalnych jako wskaźników diagnostycznych stabilności choroby wieńcowej. Roczna obserwacja Marciniaka et al. [13] nie potwierdziła natomiast prognostycznego znaczenia stężenia interleukiny 1 $\beta$  w przebiegu ostrych incydentów wieńcowych.

Przeprowadzona analiza stężeń czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  wykazała, że były one najwyższe w okresie niedokrwienia mięśnia serca i istotnie wyższe w porównaniu do chorych na stabilną dławicę piersiową. Zaobserwowano stopniowe zmniejszanie się stężenia tej cytokiny w kolejnych oznaczeniach. Wykazanie istotnie wyższego stężenia TNF- $\alpha$  u chorych na ostry zespół wieńcowy może wskazywać na znaczenie tej cytokiny w patogenezie ostrego niedokrwienia mięśnia serca. Podobne były obserwacje Waehre et al. [14], Cusacka et al. [15].

Stwierdzone po siedmiu dniach od ostrego epizodu niedokrwienia u chorych na niestabilną dławicę piersiową ujemne zależności liniowe między stężeniami IL-2 i IL-10 oraz między stężeniami TNF- $\alpha$  i IL-10 mogą wskazywać na przywracanie wzajemnej równowagi między cytokinami o aktywności prozapalnej i przeciwzapalnej po ustą-

pieniu ostrego niedokrwienia u tych chorych. Na znaczenie takich zależności zwracali również uwagę Waehre et al. [14] oraz Heeschen et al. [16].

W przeprowadzonej obserwacji nie wykazano istotnych różnic w stężeniach IL-10, chociaż zarówno u chorych na niestabilną dławicę piersiową, jak i u chorych ze świeżym zawałem serca jej stężenia były najniższe w okresie ostrego niedokrwienia oraz niższe w porównaniu do chorych na stabilną postać dławicy piersiowej. Wykazany wzrost stężeń interleukiny 10 w kolejnych oznaczeniach może pośrednio wskazywać na korzystne znaczenie tej cytokiny w przebiegu choroby niedokrwiennej serca. Ochronne znaczenie IL-10 było także podkreślane w pracach Heeschen et al. [16] oraz Smitha et al. [17].

Wykazane w omawianej pracy zmiany stężeń tlenu azotu, zwłaszcza u chorych na niestabilną dławicę piersiową, oraz występowanie ujemnej zależności liniowej między stężeniem pozapalnej IL-1 $\beta$  i stężeniem NO po siedmiu dniach od interwencyjnego leczenia w grupie chorych ze świeżym zawałem serca potwierdzają ochronny wpływ tlenu azotu na czynność śródbłonna u chorych na ostry zespół wieńcowy [9].

## Piśmiennictwo

- [1] Tziakas DN, Chalikias GK, Hatzinikolaou HI, Parissis JT, Papadopoulos ED, Trypsianis GA, Papadopoulos E, Tentas IK, Karas SM, Hatseras DI: Anti-inflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behaviour of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *Int J Cardiol* 2003, 92, 169–175.
- [2] Tokac M, Ozeren A, Aktan M, Altunkeser BB, Ozdemir K, Duzenli A, Gok H: The role of inflammation markers in triggering acute coronary events. *Heart Vessels* 2003, 18, 171–176.
- [3] Mirat J, Raguz M, Romic Z, Bergovec M, Raos V, Sikic-Vagic J, Bergovec M: Inflammation markers in acute coronary syndrome. *Acta Med Croatica* 2004, 58, 115–117.
- [4] Norioka K, Hara M, Harigai M, Kitani A, Hirose T, Hirose W, Suzuki K, Kawakami M, Kawagoe M, Nakamura H: Pretreatment of human vascular smooth muscle cells with interleukin-1 enhances interleukin-6 production and cell proliferation. *Autoimmunity* 1990, 7, 41–50.
- [5] Manten A, de Winter RJ, Minnema MC, ten Cate H, Lijmer JG, Adams R, Peters RJ, van Deventer SJ: Procoagulant and proinflammatory activity in acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res* 1998, 40, 389–395.
- [6] Tedgui A, Mallat Z: Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001, 88, 877–887.
- [7] Gryglewski R: Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii za rok 1998. *Medycyna Praktyczna* 1998, 12, 15–20.
- [8] Levin ER: Endothelins. *N Engl J Med* 1995, 323, 356–363.
- [9] Redl H: The endothelium as an immune organ: active player or passive target? In: *Immune response in the critically ill*. Ed.: Marshall JC, Cohen J. Springer, Heidelberg 1999.
- [10] Wang XQ, Vaziri ND: Erythropoietin depresses nitric oxide synthase expression by human endothelial cells. *Hypertension* 1999, 33, 894–899.
- [11] Kubik L, Gajewski M, Stankiewicz W, Plocharski A, Skolimowska B, Karpinski M, Dabrowski M, Szmielowski S, Kosior J, Pecak R: Selected inflammatory markers in patients with acute coronary syndrome. *Pol Merk Lek* 2002, 13, 32–35.
- [12] Wang YN, Che SM, Ma AQ: Clinical significance of serum cytokines IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  in acute coronary syndrome. *Chin Med Sci J* 2004, 19, 120–124.
- [13] Marciniak A, Gierblinski I, Stefanski R, Lapinski M, Gaciong Z, Bartłomiejczyk I, Zegarska J: Predictive value of plasma interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction. *Pol Arch Med Wewn* 2003, 109, 15–22.
- [14] Waehre T, Halvorsen B, Damas JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, Kjekshus J, Froland SS, Aukrust P: Inflammatory imbalance between IL-10 and TNF- $\alpha$  in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest* 2002, 32, 803–810.

- [15] **Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR:** Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39, 1917–1923.
- [16] **Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, Zeiher AM:** Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003, 107, 2109–2114.
- [17] **Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC:** Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 2001, 104, 746–749.

### **Adres do korespondencji:**

Marta Negrusz-Kawecka  
Katedra i Klinika Kardiologii AM  
ul. Pasteura 4  
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.01.2005 r.

Po recenzji: 24.02.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 25.02.2005 r.

Received: 10.01.2005

Revised: 24.02.2005

Accepted: 25.02.2005