

Received: 2009.06.26
Accepted: 2009.07.24
Published: 2009.09.03

Charakterystyka odczynu zapalnego

Characterization of an inflammatory response

**Ireneusz Całkosiński¹, Maciej Dobrzyński⁴, Monika Całkosińska³,
Ewa Seweryn¹, Agnieszka Bronowicka-Szydełko¹, Katarzyna Dzierzba¹,
Ireneusz Ceremuga¹, Andrzej Gamian^{1,2}**

¹ Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej AM we Wrocławiu

² Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

³ Medcom w Wojkowicach

⁴ Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Intensywność odczynu zapalnego toczącego się w strukturze tkankowej lub narządowej jest zależna od sprawności mechanizmów odpornościowych organizmu, które ograniczają rozległość tego procesu. Znaczący wpływ na dynamikę zapalenia ma rodzaj czynnika wywołującego zapalenie oraz jego siła. Szybka eliminacja czynnika zapalnego i jego biologicznych następstw świadczy o sprawnych mechanizmach adaptacyjnych organizmu. Odczyn zapalny jest wyrazem swoistej, ukierunkowanej i wzmożonej odpowiedzi biochemicznej, hematologicznej oraz immunologicznej na poziomie lokalnym lub ogólnoustrojowym.

Słowa kluczowe:

odczyn zapalny • fazy zapalenia • wskaźniki diagnostyczne

Summary

The intensity of an inflammatory response in a tissue or an organ is dependent on the efficiency of the organism's homeostatic mechanisms, which restrict the extent of the reaction. The type of factor inducing a inflammatory response and its strength have significant influence on the dynamics of an inflammatory reaction. The prompt eradication of an inflammatory factor and its biologically adverse effects attest to the efficacious adaptive mechanisms of the organism. The inflammatory response expresses biochemical, hematological, and immunological responses at the local or systemic level.

Key words:

inflammatory reaction • phase of inflammation • diagnostic indexes

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=893695>

Word count:

6343

Tables:

–

Figures:

4

References:

154

Adres autora:

Adres autora: dr hab. Ireneusz Całkosiński, Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej AM, ul. T. Chałubińskiego 10, 50-368 Wrocław; e-mail: i.calkosinski@wp.pl

Wykaz skrótów:

ACTH – hormon adrenokortykotropowy; **COX** – cyklooksigenaza; **CRH** – kortykoliberyna; **CRP** – białko C-reaktywne; **DIC** – zespół rozsiany wykrzepiania wewnątrznaczyniowego; **ELAM-1** – E-selektyna (endothelial leukocyte adhesion molecule-1); **GM-CSF** – czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów i makrofażów; **ICAM** – białko adhezyjne; **HDL** – lipoproteiny o wysokiej gęstości; **IFN** – interferon; **IL-RAP** – interleukina – immunosupresyjna rapamycyna; **LDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości; **LPL** – lipaza lipoproteinowa tkanki tłuszczowej; **LPS** – lipopolisacharyd; **MCAF** – czynnik chemotaktyczny i aktywujący monocyty; **MCHC** – średnie stężenie hemoglobiny we krwi; **MCV** – wskaźnik objętości krwinki czerwonej; **MHC** – główny układ zgodności tkankowej; **NLP** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **OB** – odczyn Biernackiego; **PAF** – czynnik aktywujący płytki; **PGE₂** – prostaglandyna E z dwoma wiązaniami nienasyconymi; **SIRS** – ogólnoustrojowa reakcja zapalna; **TNF** – czynnik martwicy nowotworów; **TZO** – trwałe związki organiczne.

1. CHARAKTERYSTYKA PROCESU ZAPALNEGO

Zdrowy organizm ma prawidłowo funkcjonujące mechanizmy utrzymujące jego homeostazę i umożliwiające mu adaptację do środowiska. Wykazują one również zdolność do neutralizacji czynnika uszkodzającego, będącego zarazem bodźcem stresowym dla organizmu. Reakcja organizmu na pojawiający się czynnik uszkodzający struktury tkankowe lub narządowe przejawia się odczynem zapalnym. Odczyn zapalny jest wyrazem swoistej, ukierunkowanej i wzmożonej odpowiedzi biochemicznej, hematologicznej oraz immunologicznej na poziomie lokalnym lub ogólnoustrojowym. Reakcja zapalna stanowi zazwyczaj lokalną odpowiedź narządów lub tkanek organizmu na wiele czynników uszkodzających (ryc. 1).

Rodzaje i zakresy reakcji zapalnych są determinowane przez charakter czynnika uszkodzającego oraz przez oporność tkankową i narządową. Zależą one również od siły działania czynnika drażniącego oraz od czasu jego oddziaływania na tkankę (odczyn ostry lub przewlekły). Siła działania czynników wywołujących odczyn zapalny nie może być zbyt duża, ponieważ wtedy stawałaby się czynnikiem nocycyptycznym, wywołującym natychmiastową destrukcję struktur komórkowych. Uniemożliwiłaby tym samym jakąkolwiek reakcję przejawiającą się objawami zapalenia.

Czynniki wywołujące zapalenie mogą być zewnątrz- lub wewnątrzpochodne. Ze względu na rodzaj energii indukującej odczyn zapalny struktur tkankowych wyróżnia się czynniki natury:

- fizycznej (mechaniczne, promieniowanie jonizujące, pole magnetyczne, fale ultradźwiękowe),
- chemicznej (np.: terpentyna, karagenina, kwasy, zasady),
- biologicznej (bakterie, wirusy, grzyby, pierwotniaki, egzotoksyny, endotoksyny).

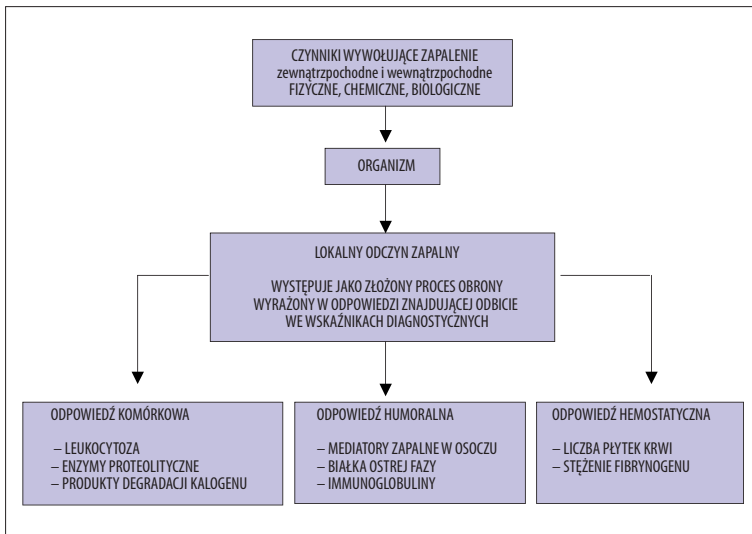
Wymienione wyżej czynniki działają na tkanki odpowiednio długo zaburzając lokalną homeostazę. Odpowiedzią na te zaburzenia jest reakcja obronna, która ma na celu neutralizację czynnika uszkodzającego oraz pobudzenie procesów umożliwiających przywrócenie pierwotnego stanu.

Umiarkowany odczyn zapalny jest korzystny dla organizmu, ponieważ prowadzi do hamowania krwawienia powstałego wskutek urazu, usuwania produktów martwiczych, wydalania egzotoksyn i endotoksyn wraz z wysiękiem oraz

tworzenia linii demarkacyjnej ograniczającej ognisko zapalne. W umiarkowanym odczynie zapalnym dochodzi do przewagi procesów przywracających homeostazę nad procesami destrukcyjnymi.

W reakcji zapalnej wyróżnia się fazę ostrą trwającą od kilkadziesiąt sekund do prawie 12 godzin od zadziałania bodźca, która przechodzi następnie w fazę przewlekłą. Reakcja naczyniowa w odczynie zapalnym przebiega w kilku etapach [144]. W fazie reakcji utajonej, krótko po zadziałaniu bodźca pojawiają się wczesne mediatory zapalne, tj. histamina, działająca na receptory H1 śródbłonna, serotonina, która rozszerza naczynia kapilarne oddziałując na receptory 5-HT₁ oraz kinina. Może dochodzić również do skurczu naczyń w następstwie nerwowo odruchowej reakcji bólowej. W początkowym okresie do przestrzeni międzykomórkowej przechodzi woda, a następnie białka osocza. W miejscu odczynu pojawia się obrzęk, niedotlenienie, często dochodzi do rozdęcia naczyń włosowatych, co prowadzi do destrukcji śródbłonna. Wiąże się to z odsłonięciem włókien kolagenowych naczyń i przyleganiem płytek krwi, które wydzielają aminy katecholowe i czynnik aktywujący płytki (PAF), inicjujący reakcję wykrzepiania śródnaczyniowego w miejscu odczynu zapalnego, nasilając lokalne zaburzenia hemodynamiczne [26,68,144]. Dochodzi do zmian w składzie przepływającej krwi, polegających na zagęszczeniu i wzroście lepkości krwi, rulonizacji erytrocytów, możliwości ich hemolizy w związku ze wzrostem stężenia jonów wodorowych oraz przesunięciu jonowym związanym z wędrówką wody do tkanek. W surowicy pojawiają się enzymy proteolityczne pochodzące z uszkodzonych komórek [86].

W pierwszym okresie powstawania odczynu zapalnego, po zadziałaniu niektórych czynników, następuje faza skurczu reflektorycznego lokalnych naczyń krwionośnych, związana z odpowiedzią neurogenną wskutek pobudzenia receptorów bólowych. Stymulacja tych receptorów wyzwala odruch somatyczno-vegetatywny. Objawia się to w ciągu kilkadziesiąt sekund od zadziałania silnego bodźca wyrzutem amin katecholowych, adrenaliny i noradrenaliny z nadnerczy [19,149]. Ma to na celu zmniejszenie krwawienia oraz zapobiega rozprzestrzenianiu się w organizmie szybko powstających produktów uszkodzenia tkanek, takich jak enzymy proteolityczne i związki wstrząsoporodne (np. histamina). Również w następstwie oddziaływania różnorodnych mediatorów (kininy) na receptory bólowe, wyzwolonych pod wpływem czynnika zapalnego, dochodzi do reakcji narządowej oraz nerwowo-humoralnej, przejawiającej się



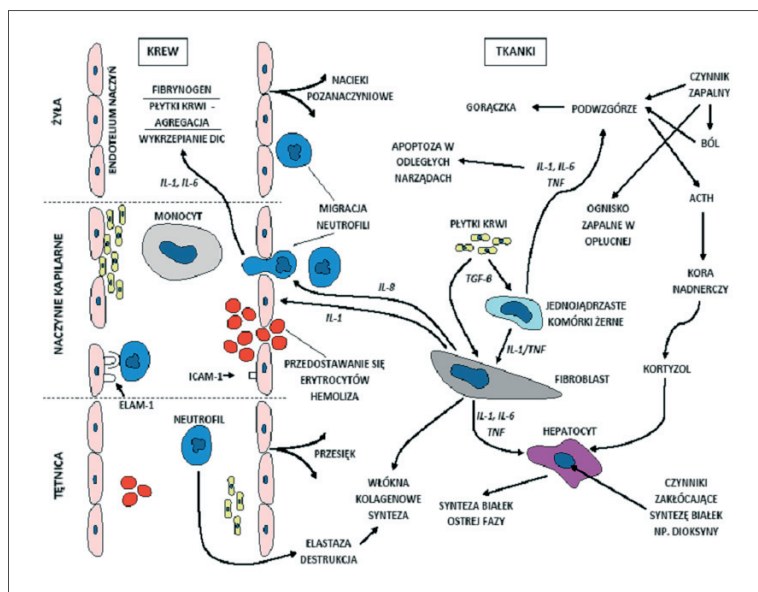
Ryc. 1. Typy odpowiedzi w odczynie zapalnym

wzrostem stężenia amin katecholowych, a następnie glikokortykoidów nadnerczy [16]. Zmniejszenie krwawienia i wydzielanie histaminy powoduje lokalny spadek oporu naczyniowego, a obecność kinin przyczynia się do zmiany przepuszczalności naczyń krwionośnych i powstawania obrzęku. W odczynie zapalnym w następstwie uwolnienia z ziarnistości makrofagów takich mediatorów jak histamina dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego pod wpływem kardiodepresyjnego działania tej aminy oraz nadkrzepliwości krwi związanej z podwyższeniem stężenia fibrynogeny oraz wzrostem w niej stężenia amin katecholowych.

W reakcjach ogólnoustrojowych związanych z odczynem zapalnym dochodzi do wzrostu wydzielania wielu różnych hormonów, takich jak m.in.: hormon adrenokortykotropowy (ACTH), glikokortykoidów, hormonów tarczycy, które aktywizują przemiany metaboliczne [98]. Obserwuje się również zmiany stężenia metali (Fe, Cu, Zn) we krwi i w wątrobie oraz aktywację układu krzepnięcia i fibrynolizy wraz z aktywacją układu dopełniacza [11]. W odczynach zapalnych istotną rolę odgrywa wątroba, w której syntetyzowane są białka ostrej fazy oraz białka kaskady krzepnięcia. W organizmie następuje zwiększona proteoliza białek mięśniowych oraz gorączka. Wszystkie te mechanizmy mają na celu szybką eliminację czynnika uszkodzającego. Mogą one zatrzymać się na określonym etapie lub uruchomić proces hamowania poprzez inhibitory proteaz. Upośledzenie skuteczności działania tych mechanizmów może być związane z wystąpieniem dodatkowych czynników zakłócających, które działając samoistnie nie są w stanie wywołać odczynu zapalnego [17]. Do nich zalicza się czynniki fizyczne (promieniowanie jonizujące, pole magnetyczne), czynniki chemiczne (metale ciężkie, nitrogranulogen) oraz trwałe związki organiczne (TZO-dioksyny) (ryc. 1) [17].

Odpowiedź zapalna ma charakter wieloetapowy, rozłożony w czasie, charakteryzujący się dynamiką, określającą przebieg ostry lub przewlekły [17,101]. W odczynie zapalnym występują reakcje dotyczące mobilności komórek (migracja, adhezja, diapedeza, chemotaksja), odpowiedź typu humoralnego, w której pojawiają się kolejno mediatory zapalne występujące lokalnie oraz w płynach ustrojowych (histamina, białko CRP, białko dopełniacza, interleukiny,

prostacykliny, prostaglandyny i tromboksan), a także odpowiedź typu hemostaticznego (agregacja płytek, skrzep, wykrzepianie wewnątrz naczyń). Ponadto zdarza się odpowiedź typu immunologicznego związana z aktywacją dopełniacza, syntezą przeciwciał, stanowiącą układ swoisty oraz nieswoisty, taki jak dopełniacz, interferon, interleukiny [17]. Wysiłek towarzyszący procesowi zapalnemu może być surowiczy, śluzowy lub ropny. Czas od zadziałania bodźca zapalnego do wystąpienia pierwszych mierzalnych zmian natury klinicznej, takich jak obrzęk i zaczerwienienie, reakcja bólowa, podwyższenie temperatury i upośledzenie funkcji oraz pojawienia się wskaźników diagnostycznych (różnorodnych mediatorów zapalenia) jest stosunkowo krótkie i liczy się go w minutach. W miejscu działania czynnika uszkodzającego na skutek zmian lokalnych struktur komórkowych pojawiają się pierwotne mediatory zapalne: histamina, serotonina, kininy, prostaglandyny, tromboksan [144]. W następstwie działania wymienionych mediatorów już w pierwszej godzinie od rozpoczęcia działania bodźca występuje reakcja naczyniowa przejawiająca się wzrostem przepuszczalności śródbłonna naczyń i przesunięciem wody z osocza do przestrzeni okołonaczyniowej. Przyczynia się to do powstania lokalnego obrzęku. Utrudnienie odpływu krwi kapilarnej z ogniska zapalnego przejawia się obrzękiem i zaczerwienieniem. Działaniu temu towarzyszy reakcja bólowa związana z drażnieniem receptorów bólowych przez wzrost objętości tkanek oraz pojawienia się mediatorów bólowych (kinin). Mimo przekrwienia biernego w centrum ogniska dochodzi do niedotlenienia z powodu zaburzeń lokalnych w przepływie krwi i limfy, co może się przejawiać lokalnym spadkiem pH związanym ze wzrostem stężenia jonów wodorowych, wzrostem stężenia CO₂ oraz z dominacją procesów katabolicznych zużywających rezerwy energetyczne, a powodujących rozkład białek zapasowych i strukturalnych (ujemny bilans azotowy) [19]. W miejscu odczynu występuje większe stężenie mocznika jako produktu przemiany białkowej. W wysięku, który często towarzyszy zapaleniu, są obecne mleczaniny. Ponadto występują rozcieńczone nekrotyczne enzymy oraz produkty rozpadu tkanek, które tą drogą są usuwane z organizmu. Zmiana pH w ognisku zapalnym, produkty rozpadu komórek i przesunięcia elektrolitowe w przestrzeni pozakomórkowej (wzrost stężenia potasu) są czynnika-



Ryc. 2. Schemat odpowiedzi komórkowej i humoralnej z uwzględnieniem udziału wątroby w odczynie zapalnym

mi chemotaktycznymi powodującymi aktywację komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego [3].

Lokalne zmiany zapalne są również przyczyną hemolizy erytrocytów oraz agregacji i adhezji płytek krwi do odwarstwiających się komórek śródbłonka naczyń kapilarnych, powodując powstawanie białych mikroskrzepów, a nawet pojawienie się zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) [17,26,68]. Proces ten jest dynamiczny i szybki. Przede wszystkim zmierza on do neutralizacji czynnika zapalnego i ograniczenia jego destrukcyjnego działania. Wzrost przepuszczalności naczyń i towarzyszący obrzęk związany z napęcznieniem struktur łącznotkankowych (włókna kolagenowe, podścielisko łącznotkankowe) indukuje fibroblasty do podziału i do wytwarzania upostaciowanych elementów, takich jak włókna kolagenowe i sprężyste, które zaczynają tworzyć linię demarkacyjną odczynu i neutralizują toksyczne oddziaływanie produktów zapalenia [17]. Wolny przepływ krwi w ognisku zapalnym jest związany ze wzrostem oporu naczyniowego, powstałego w następstwie obrzęku. Spowolnienie przepływu krwi ułatwia diapedezę elementów białokrwinkowych, takich jak mikro- i makrofagi oraz absorbowanie na ich błonach mediatorów. Zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych prowadzi do przechodzenia przez tę barierę białek osoczowych, m.in. fibrynogenu, który po wykrzepieniu tworzy sieć, w której grzęzną elementy komórkowe. Zwiększona ilość płynu międzykomórkowego z ogniska zapalnego przepływa przez naczynia limfatyczne do regionalnych węzłów chłonnych, reagujących obrzękiem i bolesnością. Dalszym etapem reakcji zapalnej jest pojawienie się w odczynie licznych neutrofilów, eozynofili i płytek krwi (w 4 i 5 godzinie trwania zapalenia) (ryc. 2). Występujące tutaj leukocyty wytwarzają wolne rodniki i jony nadtlenkowe [28]. Granulocyty aktywują uwalnianie prostaglandyny (PGE₂) [27,148] potęgującej działanie takich mediatorów jak bradykinina, histamina i serotonina [144].

Wędrujące do ogniska zapalnego granulocyty wywołują lokalne zmiany nekrotyczne, niszcząc przegrody międzypęcherzykowe i międzyzrakowe płuc w związku

z obecnością w neutrofilach elastazy [17,101,134]. Według Schwartza i wsp. [120] szczególną rolę w zapaleniu płuc odgrywają kwaśne hydrolazy zgromadzone w komórkach mastocytarnych płuc. Wytworzony wysięk zamienia się w ropny, składający się głównie z granulocytów i zmienionych martwiczo komórek tkanki płucnej. Tkanka płucna natomiast staje się źródłem tkankowych aktywatorów enzymów lizosomalnych, układu fibrynolitycznego i kininotwórczego, odpowiedzialnych za uruchomienie jednego z podstawowych mechanizmów procesu zapalnego. Uwalnianie tych aktywatorów z leukocytów jest regulowane czynnikami cholinergicznymi i adrenergicznymi [134].

Innym następstwem uogólnionych procesów w zapaleniu jest odczyn gorączkowy. Jego przyczyną jest wydzielanie endogennych pirogenów, do których zalicza się IL-1 i TNF wydzielanych przez leukocyty i towarzyszącemu temu procesowi wzbudzeniu układu sympatycznego (katecholaminemia) oraz wzrostem glikokortykoidów nadnerczowych [16,24,130,149]. W reakcji zapalnej wzrasta również stężenie peptydów opiatowych, enkefalin i endorfin, które są odpowiedzialne za działanie analgetyczne obserwowane w warunkach stresu [18]. Pod wpływem procesu zapalnego, który jest bodźcem stresowym, zmienia się integracja środowiska wewnętrznego organizmu. Dotyczy to regulacji gospodarki hormonalnej, a zwłaszcza podlegającej regulacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [24]. W wyniku drażnienia receptorów bólowych (eksteroceptorów) przez czynniki zapalne oraz (interoreceptorów) przez mediatory bólowe drogą aferentną, dochodzi do wzbudzenia układu adrenergicznego i osi podwzgórzowo-przysadkowej, gdzie jest wydzielana kortykoliberyna (CRH) stymulująca wytwarzanie ACTH przez przysadkę mózgową, powodując wyrzut glikokortykosteroidów z kory nadnerczy [18,64,130]. Glikokortykosteroidy działają synergistycznie z IL-6, wpływając na wytwarzanie białek strukturalnych, inaktywują makrofagi i monocyty, hamują wytwarzanie cytokin prozapalnych [16,124]. Funkcja glikokortykosteroidów jako endogennego czynnika obniżającego stan zapalny polega na zmniejszaniu liczby limfocytów T, obniżaniu zdolności do reakcji na antygeny

i wytwarzaniu przeciwciał. Glikokortykosteroidy również hamują fagocytozę komórkową, a także aktywację fosfolipazy A2 oraz blokują syntezę prostaglandyn i leukotrienów, działając przeciwgorączkowo. Ponadto, są one inhibitorami proteinaz zmniejszając aktywność enzymów proteolitycznych odpowiedzialnych za generację kinin, obniżając fagocytozę, działając hamująco na endoproteiny, zabezpieczając lizosomy komórkowe przed degranulacją, inaktywując makrofagi i monocyty. Również glikokortykosteroidy indukują inhibitor hamujący aktywny czynnik jądrowy NF- κ B, który aktywuje geny syntezy białek ostrej fazy oraz kolagenaz [122,154]. Glikokortykosteroidy hamują chemotaksję, zmniejszają syntezę białek zgodności tkankowej klasy I i II. Mają także przeciwzapalne właściwości związane ze stabilizacją błony lizosomalnej, zapobiegają powstawaniu nacieków i martwicy. Hormony te mogą hamować syntezę kolagenu [64].

Zaobserwowano, że odczyn zapalny może znajdować swoje odzwierciedlenie w zmianach wskaźników erytrocytarnych, które mogą być związane z hemolizą wewnątrzcząsteczkową [17,93]. Zmiany takie stwierdzono w zapaleniu reumatoidalnym, w którym występowało zmniejszone średnie stężenie hemoglobiny we krwi (MCHC) oraz zmniejszony wskaźnik objętości krwinki czerwonej (MCV). Towarzyszyło temu również niskie stężenie żelaza w surowicy i zwiększone stężenie fibrynogenu [144].

UDZIAŁ CYTOKIN W ODCZYNNIE ZAPALNYM

We wczesnej fazie zapalenia komórki fagocytarne i endotelium wydzielają cytokiny prozapalne, do których zalicza się: IL-1 α/β , IL-6, IL-8, TNF [17,139]. Antagonistyczną grupę stanowią cytokiny przeciwzapalne, do których zalicza się: IL-4, -5, -10, -13, wytwarzane przez limfocyty Th2. Cytokiny te wpływają na zmniejszenie ilości interleukin wydzielanych przez limfocyty Th1 [113]. Cytokina IL-1 wpływa pobudzająco na ośrodek termogenezy w podwzgórzku powodując powstanie gorączki. Oddziałując natomiast na hepatocyty wątroby wzmacnia syntezę białek ostrej fazy. IL-1 jest polipeptydem, występuje w płynach ustrojowych, jest syntetyzowana przez monocyty, makrofagi, komórki gębowe, limfocyty B i keratynocyty. Cytokina ta występuje w postaci α i β , przy czym obydwie oddziałują na ten sam receptor [34]. Wytwarzanie IL-1 β pobudzane przez endotoksyny i przez składowe dopełniacza oraz TNF i TGF- β wykazuje w zapaleniu działanie ogólne i miejscowe. IL-1 β zmniejsza stężenie cynku i żelaza w surowicy, powoduje objaw sennaści, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia ACTH i kortyzonu w surowicy. Cytokina ta wpływa na chemotaksję neutrofilii, limfocytów i monocytów, powoduje proliferację fibroblastów skóry, indukując w fibroblastach i endotelium syntezę IL-6 i czynnika pobudzającego formowanie kolonii granulocytów, makrofagów (GM-CSF). Ponadto wzbudza właściwości prokoagulacyjne endotelium, zwiększa przyleganie do nich neutrofilii, zwiększa syntezę tromboksanu przez neutrofile i monocyty, powoduje wzrost stężenia histaminy w bazofilach oraz zwiększa resorpcję kości. Interleukina ta pobudza wydzielanie tromboksanu, czynnika aktywacji płytek (PAF) oraz indukując fibroblasty do proliferacji pobudza syntezę kolagenu lub wyzwała proteazy. Działanie IL-1 ponadto pobudza limfocyty Th1 do wytwarzania IL-2. Cytokina ta będąc pirogenem, który oddziałuje na ośro-

dek termogenezy w podwzgórzku, powoduje pobudzenie osi podwzgórzowo-przysadkowej prowadzące do wydzielania ACTH i glikokortykosteroidów. Wydzielanie ACTH przez oś podwzgórzowo-przysadkową również jest stymulowane przez dwie pozostałe interleukiny: IL-6 i TNF. Wzrost stężenia glikokortykoidów we krwi działa hamująco na syntezę IL-6 [5], natomiast adrenalinemia indukuje syntezę IL-6. Wraz z ACTH do krwi są również wydzielane endorfiny i enkefaliny działające przeciwbólowo i przeciwzapalnie [138]. IL-1 pobudza syntezę IFN- γ , który ma charakter prozapalny, aktywując makrofagi i potęgując wytwarzanie TNF. Ponadto, IL-1 z IL-6 i TNF powoduje wzrost wydzielania białek szoku termicznego (HSP), które pojawiają się w odczynie zapalnym [103].

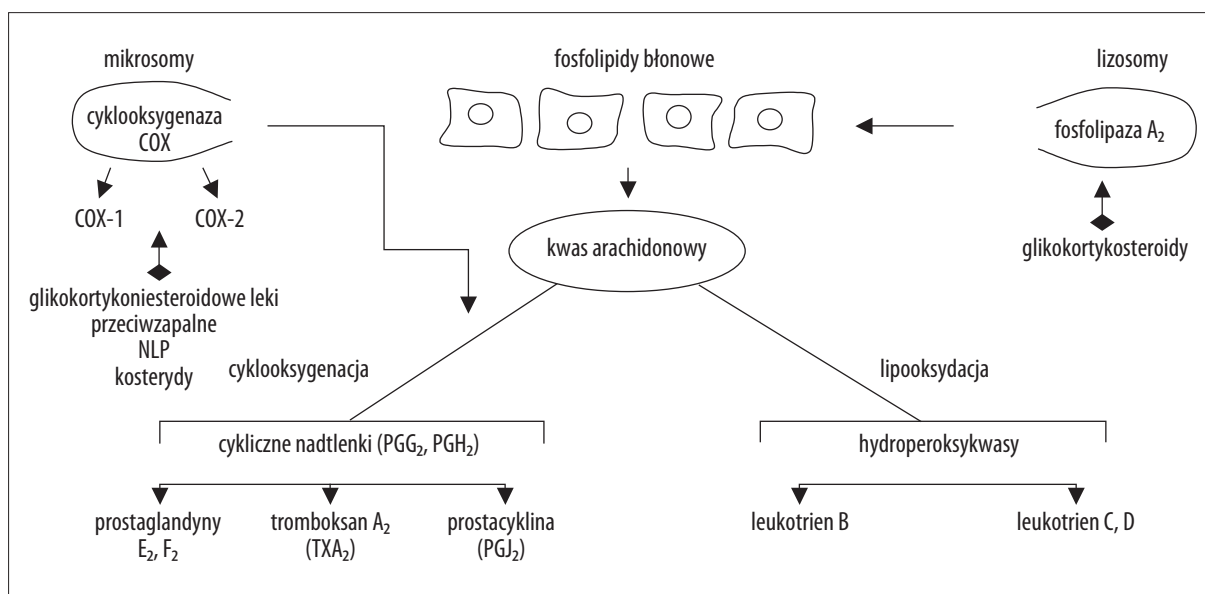
Cytokiny IL-1 i TNF są czynnikami pobudzającymi syntezę selektyn i integryn [7,111]. Białka adhezyjne wpływają na migrację fagocytarnych komórek z krwi do tkanki. Jest to proces wieloetapowy – składa się z toczenia komórek po śródbłonku, następnie pojawienia się białek adhezyjnych, przylegania i migracji [146].

Antagonistą receptora IL-1 jest IL-RAP [10,123]. IL-RAP działa hamująco na wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, TNF, GM-CSF (czynnik stymulacji wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów); hamuje rozwój późnej reakcji zapalenia, która jest związana z syntezą IgE. IL-10 działa przeciwzapalnie przez wzrost syntezy IL-RAP i zahamowanie wytwarzania IL-1 α i β , IL-6, TNF- α , IgM, GM-CSF [10,33,97].

Działanie IL-4 prowadzi do zwiększenia ilości IL-RAP [33]. IL-4 stymuluje wzrost i różnicowanie limfocytów B. Ponadto, pobudza wzrost komórek tucznych i eozynofili, stymuluje erytropoezę, wzmacnia syntezę IgG i IgE. Cytokina IL-4 jest wytwarzana przez limfocyty Th2 już w 4 godzinie po pobudzeniu mitogenem. Uczynnia wzrost komórek cytotoksycznych aktywowanych limfocytami. Cytokina ta ma właściwości czynnika hamującego czynność makrofagów [33].

Zaliczana również do cytokin prozapalnych IL-6 jest wydzielana m.in. przez stymulowane IL-1 i TNF fibroblasty oraz endotelium. IL-6 stymuluje odporność swoistą i nieswoistą, syntezę β fibrynogenu i haptoglobiny przez hepatocyty [43,113]. IL-6 jest wytwarzana przez indukcję IL-1, TNF- α i endotoksyny. Rola IL-6 jest podobna do IL-1 i TNF- α , jest to cytokina kontrolująca odpowiedź białek ostrej fazy, powoduje powstawanie w fibroblastach składnika C3 dopełniacza.

TNF- α jest wytwarzany przez makrofagi, monocyty, neutrofile, keratynocyty, fibroblasty i komórki tuczne [12]. Zwiększa degranulację neutrofilii oraz ich fagocytozę i przyleganie do endotelium, osłabia antykoagulacyjne działanie endotelium, indukując syntezę IL-1, GM-CSF i PAF. Wpływa na metabolizm wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, nasilając syntezę prostaglandyn i leukotrienów. TNF- α jest endogennym pirogenem przez wpływ na ośrodek temperatury w podwzgórzku lub podnoszenia temperatury poprzez wzrost ilości IL-1. Bodźcem do jego wytwarzania jest bakteryjny lipopolisacharyd (LPS) będący endotoksyną bakteryjną. Wytwarzanie TNF- α jest stymulowane przez IL-1, a także przez IFN- γ , który ma zdolność



Ryc. 3. Kaskada kwasu arachidonowego. Miejsca działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych

hamowania napływu eozynofili do miejsca zapalenia [67]. TGF- β także powstający w płytkach krwi pobudza wydzielanie TNF, IL-1 i IL-6 wzmagając również syntezę kolagenu przez fibroblasty. Stanowi ponadto czynnik chemotaktyczny granulocytów i makrofagów. Pod wpływem TNF- α zachodzi aktywacja kinaz białkowych [12]. W odpowiedzi zapalnej wzmaga on proliferację limfocytów B, aktywuje neutrofile zwiększając ich właściwości fagocytarne i uwalnia je ze szpiku, stymuluje wytwarzanie reaktywnych form tlenu [12]. Pobudza również wytwarzanie IL-1, IL-6, prostaglandyn, leukotrienów. TNF- α , a z IL-1, IL-6, IFN- γ są odpowiedzialne za powstawanie kacheksji, której przyczyną jest osłabiona aktywność lipazy lipoproteinowej tkanki tłuszczowej (LPL). Zmniejsza lipogenezę przez hamowanie syntezy tłuszczu przez komórkę, co powoduje zubożenie tkanki tłuszczowej w zapasy lipidów. TNF- α zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych, powoduje ekspresję białek na komórkach śródbłoka odpowiedzialnych za adhezję leukocytów i nasila proces krzepnięcia krwi [13].

TNF- α aktywuje makrofagi, granulocyty, komórki cytotoksyczne, indukuje syntezę białek ostrej fazy i stymuluje angiogenezę. W następstwie działania bodźców zapalnych TNF- α jest wytwarzany przez neutrofile, makrofagi i komórki Kupffera [12,14]. Cytokina ta działając na receptory komórek efektorowych uwalnia IL-1, IL-6, TNF, GM-CSF [79]. Są one zaliczane do mediatorów zapalenia przewlekłego, do których zalicza się również, prostaglandyny, białka ostrej fazy i białka szoku termicznego (HSP) oraz inhibitor aktywatora plazminogenu [103].

Do czynników hamujących wytwarzanie cytokin zalicza się katecholaminy, adrenalinę i noradrenalinę, a także steroidy nadnerczowe nasilające wytwarzanie IFN- γ [9,40,129].

ZNACZENIE FAZY HISTAMINOWEJ I SEROTONINOWEJ W ZAPALENIU

Aminy biogenne, takie jak histamina i serotonina należą do mediatorów pochodzenia humoralnego. Histamina znajduje

się w dużych ilościach w narządach kontaktujących się ze środowiskiem zewnętrznym (oskrzelach, płucach, skórze, przewodzie pokarmowym), umiejscowiona w ziarnistościach granulocytów zasadochłonnych i kwasochłonnych, monocytów i komórek tłuszcznych. Wydzielona histamina powoduje rozszerzenie małych tętnic, naczyń włosowatych i żył, wywołując lokalne przekrwienie i wzrost przepuszczalności naczyń. Histamina w płytkach krwi, granulocytach i mastocytach wpływa na drobne naczynia krwionośne i powoduje przechodzenie białek osocza do przestrzeni okołonaczyniowej [28]. Ułatwia również wbudowanie mukopolisacharydów i białek do komórek tłuszcznych.

Możliwość przemiany histocytów w mastocyty w tkance łącznej prowadzi do zwiększonej syntezy włókien kolagenowych w miejscu procesu zapalnego, na co wpływa tlenek azotu (NO) [136]. Wykazano, że płucne fibroblasty syntetyzują NO pod wpływem prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α i IL-1 α . W następstwie zwiększenia stężenia NO, stymulującego proliferację fibroblastów, wzmaga się proces włóknienia związany z syntezą kolagenu [53,117,141,143]. Drugim mediatorem jest serotonina magazynowana i uwalniana, podobnie jak histamina, z płytek krwi, granulocytów i mastocytów. Serotonina powoduje wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych [1].

FAZA PROSTAGLANDYNOWA

Endotoksyny obecne w ognisku zapalnym działają na granulocyty, makrofagi i płytki krwi. Uczynniają fosfolipazę A₂ oraz uruchamiają kaskadę kwasu arachidonowego, co może prowadzić do wytworzenia leukotrienów, prostaglandyn, tromboksanu i czynnika aktywującego płytki (PAF). Jednak powstawanie tych mediatorów zapalenia może być hamowane przez blokadę Cox-2 lub Cox-1 (ryc. 3) [23,46,57,81,96,126]. Istnieją toksyczne czynniki środowiskowe przyczyniające się do wzmocnienia odczynu zapalnego przez pobudzenie Cox-2 [32,62,66,107,126,151]. Prostaglandyny, działając na naczynia krwionośne, powodują wzrost ich przepuszczalności, pobudzają chemotak-

sję i adhezję, wytwarzają rodniki ponadtlenkowe [142]. Czas trwania reakcji prostaglandynowej wynosi około 30 minut. Stwierdzono również, że PGE_1 i PGE_2 wykazują dość silne właściwości rozszerzające naczynia [21,51]. Do powstawania prostaglandyn w ognisku zapalnym przyczyniają się również enzymy proteolityczne uwalniane z eozynofili i neutrofilów [29].

W zapaleniu występują dwa procesy związane z działaniem prostaglandyn:

- synteza PGI_2 przez endotelium – powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi i rozszerzenie naczyń,
- synteza tromboksanu A_2 przez płytki – powoduje agregację krwinek i obkurczanie naczyń krwionośnych.

DYNAMIKA ODPOWIEDZI KOMÓRKOWEJ W PROCESIE ZAPALNYM

Podążające do ogniska zapalnego komórki układu białokrwinkowego mają różnorodne funkcje, które są niezbędne do działania postzapalnego. W obrębie komórek układu białokrwinkowego podążających do ogniska zapalnego obserwuje się zjawiska: chemotaksji, marginacji, toczenia (rolling), adhezji i diapedezy [4,91,101]. W ognisku zapalnym poszczególne postaci leukocytów przechodzą kolejno z krwiobiegu do tkanek objętych tym procesem [17,101]. Jako pierwsze z komórek w miejscu zapalenia pojawiają się neutrofile, których znaczny wzrost występuje w czwartej godzinie reakcji zapalnej [101]. Następnie w ognisku pojawiają się komórki monocytarne [70,75]. Gromadzące się leukocyty i makrofagi w następstwie chemotaktycznego działania składowych dopełniacza C_3a i C_5a są pobudzane do fagocytozy i uwalniania wolnych rodników [28]. Granulocyty aktywują uwalnianie prostaglandyny – PGE_2 , która potęguje działanie niektórych związków, takich jak: bradykinina, histamina i serotonina [27,148].

Uszkodzenie komórek zapoczątkowuje ich lizę przez hydrolazy lizosomowe z nacieków neutrofilów, przez katepsyny makrofagów i obojętne proteinazy (kolagenazę, elastazę, katepsynę G) [17,116]. Nadmierna działalność lityczna tych proteinaz może prowadzić do wtórnych uszkodzeń tkanek w obrębie odczynu zapalnego. W następstwie tego procesu dochodzi również do uruchomienia kaskad: krzepnięcia, dopełniacza i kinin [144]. Po 8 godzinach od wywołania zapalenia pojawiają się ponadto w większej liczbie makrofagi, następnie ich liczba zmniejsza się by osiągnąć znowu wzrost w 24 godzinie. Zwiększenie stężenia jonów wodorowych uzależnia zdolności fagocytarne neutrofilów. Wzrost frakcji globulin wzmacnia fagocytozę, która może być również pobudzana przez hormony tarczycy, estrogeny, opsoniny i większe stężenia jonów wapnia. Liczba mastocytów występujących w tkance łącznej w ostrym zapaleniu zmniejsza się i dochodzi do ich degranulacji, natomiast w przewlekłym odczynie liczba tych komórek wzrasta [102].

W reakcjach zapalnych istotny jest udział wolnych rodników tlenowych, wyzwalanych przez neutrofile i makrofagi [45,52,55,74,135]. Wolne rodniki nasilają skutki odczynu zapalnego uszkadzając okoliczne komórki. Degranulacja ziarnistości mastocytów, w których są zawarte histamina i heparyna, prowadzi do lokalnego spadku oporu naczyniowego z towarzyszącym przekrwieniem okolicy objętej procesem zapalnym. Skutkiem wzrostu przepuszczalności naczyń krwionośnych, w następstwie działania histaminy,

jest powstanie obrzęku, przechodzenie fibrynogenu przez ścianę naczyń, wykrzepianie i fibrynoliza.

W pierwszych czterech godzinach zapalenia, kiedy dominującą frakcją komórek są neutrofile, mogą się pojawiać również eozynofile i płytki krwi, które wykazują adhezję do neutrofilów, zależną od P-selektyny sprzyjającej toczeniu neutrofilów i ich aktywacji [30,91]. Pojawiające się we wczesnej fazie zapalenia neutrofile, mające zdolność do fagocytozy, wydzielają znaczne ilości $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 oraz aktywne formy tlenu (nadtlenek wodoru, anionorodnik ponadtlenkowy, tlenek azotu) [28,133], które również pobudzają wydzielanie cytokin [30,133,147]. Z neutrofilów wydzielane są ponadto kolagenazy, elastazy, powodujące rozpad substancji międzykomórkowej i nasilające proces krzepnięcia [26,36]. Preaktywacja neutrofilów powoduje wzmocnienie różnorodnych odpowiedzi tych komórek na czynnik zapalny, może być ona wywoływana przez GM-CSF i $\text{TNF-}\alpha$ [101,131]. Pełni ona szczególnie istotną rolę we wstrząsie septycznym i urazach. Powoduje również wydzielanie selektyn (ELAM-1) i białek adhezyjnych ICAM , odpowiedzialnych za przyleganie neutrofilów i makrofagów [28,91,92,144].

Następnym etapem jest pojawienie się makrofagów, które są stymulowane interferonem ($\text{IFN-}\gamma$) [56]. Aktywne makrofagi wytwarzają IL-5 oraz indukują zapalenie IL-1 , $\text{TNF-}\alpha$, chemokiny, PAF, prostaglandyny. Wydzielają również enzymy proteolityczne, które aktywują układ kinin, układ krzepnięcia krwi i laktoferynę [56]. Komórki tłuszczne cechują się dużą zdolnością do fagocytozy i w ziarnistościach zawierają mediatory wczesnej fazy zapalenia. Czynnikiem regulującym liczbę komórek tłuszcznych mogą być limfocyty T, powodujące wzrost ich liczby. Obecna w komórkach tłuszcznych heparyna pobudza lokalnie angiogenezę [55].

Wnikanie do ogniska zapalnego neutrofilów i eozynofili jest regulowane przez cytokiny i selektynę znajdującą się na powierzchni śródbłonna [4,91,95,146]. Adhezja jest regulowana indukcją cytokin przez selektynę E na powierzchni śródbłonna. $\text{TNF-}\alpha$ i IL-1 indukują ekspresję selektyny E, która pojawia się wcześniej w czasie reakcji zapalnych. W wyniku działania selektyny E zostaje zwolniony przepływ neutrofilów. Jest to pierwszy etap ich migracji. Również w migracji neutrofilów, limfocytów i monocytów istotną rolę odgrywają integryny B2: LFA-1 , CR-3 , które ulegają ekspresji na leukocytach i wiążą ligandy ICAM-1 i ICAM-2 śródbłonna. Indukcja ICAM-1 *in vitro* wzmacnia się w czasie 8–96 godzin, co odpowiada późniejszemu napływowi limfocytów [95,101]. Cząsteczka ICAM-1 ulega również indukcji w miejscach zapalenia, łączy się z integryną VLA-4 , obecną na limfocytach i wiąże bazofile oraz eozynofile. Tego typu indukcja umożliwia precyzyjną regulację migracji komórek przez śródbłonek i powoduje fazowy napływ populacji leukocytów [95].

AKTYWACJA KININ I UKŁADU DOPEŁNIACZA

Białka ostrej fazy ograniczają rozprzestrzenianie się procesu zapalnego i usuwają jego skutki. Polega to m.in. na reakcji nieswoistej związanej z opsonizacją i aglutynacją antygenów oraz wzmoczoną aktywnością chemotaktyczną. Dochodzi do dezaktywacji wolnych rodników oraz akty-

wacji kaskady dopełniacza [114]. Białka ostrej fazy uczestniczą w procesie krzepnięcia i fibrylizacji, aktywują fibroblasty, neutralizują proteinazy. Szybkość narastania białek ostrej fazy wynosi od kilku do kilkadziesiąt godzin [17]. Układ dopełniacza powoduje nacieki komórek żernych, niszczenie błon zaatakowanych komórek, zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych [87].

Zjawisko opsonizacji jest związane ze zwiększoną fagocytą komórek leukocytarnych [54]. W tym procesie biorą udział fragmenty C3b i C3d dopełniacza. Wzrost aktywności enzymów proteolitycznych w komórkach żernych jest indukowany przez C3b i C5a. Kompleksy immunologiczne opłaszczane przez składową C3b są usuwane z krążenia. Ponadto, składowe C4a, C3a i C5a, zaliczane do anafilotoksyn, przyczyniają się do uwalniania histaminy z komórek tucznych, przez co wzrasta przepuszczalność naczyń krwionośnych. Układ dopełniacza może być uczynniony w sposób klasyczny, alternatywny lub lektynowy [114]. Większość składowych dopełniacza jest syntetyzowana w wątrobie, ale niektóre czynniki mogą być syntetyzowane w monocytach krwi obwodowej, makrofagach płuc, w śledzionie, szpiku kostnym, fibroblastach skóry i płuc oraz w komórkach nabłonka jelita i nabłonka przejściowego pęcherza moczowego [22]. Aktywacja dopełniacza przebiega łańcuchowo i wyłączenie jednego czynnika w reakcji uczynniania znosi objawy odczynu zapalnego [22,87,94]. W aktywacji dopełniacza uczestniczy także białko ostrej fazy CRP [2,37,88,128]. Składniki C3a i C5a biorą udział w skurczu mięśni gładkich naczyń krwionośnych i wydzielaniu histaminy z mastocytów, a także wpływają na mikrokrążenie [47,54]. C3 aktywowane klasycznie powoduje gromadzenie się neutrofilów w miejscu zapalenia i jest przyczyną obwodowej leukocytozy [47,54].

Z punktu widzenia diagnostycznego w odczynie zapalnym jest istotna ocena stężenia składowych dopełniacza w krwiobiegu [17]. Obniżenie składowych dopełniacza jest związane z aktywacją tego układu, w wyniku czego czynniki wypadają z krążenia wskutek związania ich w ognisku zapalnym [54]. Obniżenie stężenia składowych C2, C3, C4 bez zmiany czynnika Bb wskazuje na aktywację drogi klasycznej, aktywowanie drogi alternatywnej natomiast objawia się zmniejszeniem składowej Bb i C3 bez zmian w C4 i C5.

Kinininy występujące w drugiej fazie odczynu zapalnego należą do humoralnych mediatorów procesu zapalnego. Uszkodzenie tkanek w następstwie działania czynnika sprawczego powoduje odsłonięcie włókien kolagenowych, agregację do nich płytek krwi, i jednocześnie zmiany lokalnego środowiska, polegające na niedotlenieniu, obniżeniu pH w następstwie rozwoju lokalnej kwasicy. Stężenia poszczególnych składowych dopełniacza ulegają zwiększeniu, dotyczy to tromboplastyny. Występuje ponadto czynnik kontaktu Hagemana (XII) oraz kininogen, które inicjują powstawanie kinin [49,65,69,72]. Kalikreina uaktywnia krzepnięcie i fibrylizację, aktywuje zwrótnie czynnik XII oraz przekształca kininogeny w kininy [110,118,119]. Kalikreina powstaje z prekalikreiny pod wpływem plazminy i trypsyny oraz pośrednio czynnika Hagemana (XII), który aktywuje plazminogen do plazminy. Aktywacja czynnika Hagemana, przekształcająca prekalikreinę w kalikreinę, powoduje rozpad kininogenu do bradykininy [110,118,119].

W odczynie zapalnym kininy powodują spadek oporu naczyniowego, zwiększają przepływ krwi związany z uwalnianiem tlenu azotu lub prostacyklin [60]. Okres biologiczny eliminacji kinin z krwi wynosi 15 s [121]. Stwierdzono, że bradykinina, która jest nonapeptydem i kalidyna, która jest decapeptydem, 10–20 razy silniej niż histamina zwiększają przepuszczalność naczyń. Kalidyna powstaje z α 2-globuliny i cechuje się znaczną aktywnością. Kininy powodują spadek ciśnienia krwi, skurcz lub rozkurcz mięśni gładkich oraz reakcję bólową, uruchamiają syntezę prostaglandyn, czynniakiem ponadto układ dopełniacza [31]. Pobudzają powstawanie tlenu azotu, prostacyklin w komórkach endotelium, a w komórkach fagocytarnych syntezę cytokin zapalnych [118].

ROLA PROCESU WYKRZEPANIA I FIBRYLIZY W PROCESIE ZAPALNYM

Czynniki powstające w procesie krzepnięcia uczestniczą w aktywacji dopełniacza i tworzeniu kinin [71]. Stwierdzono, że fibrynogen odgrywa istotną rolę w usuwaniu bakterii i płytek krwi [105]. Jako białko ostrej fazy może w niektórych odczynach zapalnych osiągać wyższe stężenie od albuminy [105]. Aktywacja czynnika Hagemana zapoczątkowuje łańcuch reakcji układu kinin i krzepnięcia. W następstwie krzepnięcia powstaje fibryna; produktem fibrylizacji jest plazmina, która aktywuje czynnik Hagemana, uwalnia fragment C3a i degraduje fibrynę. Krzepnięcie ogranicza ognisko zapalne przez utworzony skrzep z fibryny, w którym następuje resorpcja wysięku i rozpadłych komórek. W ognisku zapalnym dochodzi do proliferacji fibroblastów, które tworzą włókna kolagenowe odgraniczające ognisko zapalne. W procesie tym również dochodzi do różnym stopniu do rewaskularyzacji tkanek [6,89].

W płytkach krwi, monocytach i komórkach hemopoetycznych jest syntetyzowany transformujący czynnik wzrostu – TGF [30]. TGF- β uwolniony z płytek krwi po degranulacji staje się silnym czynnikiem chemotaktycznym monocytów i jest zaliczany do głównych czynników zapoczątkujących odczyn zapalny. Agregacja i degranulacja płytek krwi prowadzi do wydzielania TGF- β , którego niewielkie stężenie działa na makrofagi i aktywuje wydzielanie IL-1 przez monocyty. TGF- β jest czynnikiem chemotaktycznym fibroblastów, indukuje proliferację fibroblastów i biosyntezę kolagenów I, III, V [48,59]. Fibrynopeptyny pobudzają syntezę inhibitorów i aktywatorów plazminogenu, hamują syntezę proteaz i proliferację limfocytów T dlatego przeważają procesy odnowy nad destrukcyjnymi [41].

Martwica towarzysząca odczynowi zapalnemu prowadzi do powstania produktów rozpadu komórek. W usuwaniu tych produktów biorą udział syntetyzowane w czasie reakcji zapalnej białka: C-reaktywne, amyloidowe P, fibrynogen, składnik C3 dopełniacza [15,61,100].

CHARAKTERYSTYKA BIAŁEK OSOCZA Z UWZGLĘDNIENIEM WYBRANYCH BIAŁEK OSTREJ FAZY

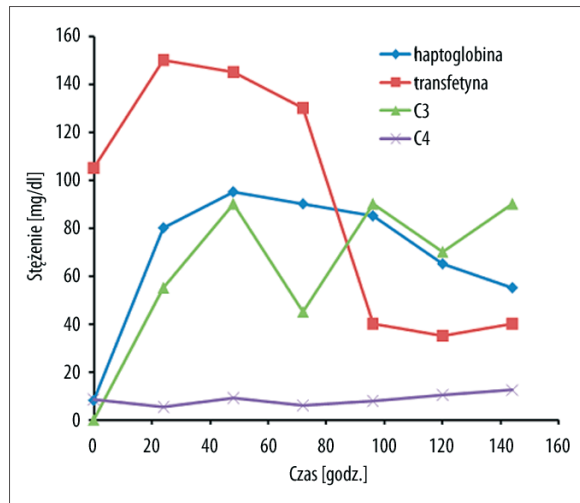
W elektroforetycznym rozdziale białek osocza wyróżnia się następujące frakcje białek: albuminy, prealbuminy oraz globuliny. Do frakcji globulin należą:

- α ₁-globuliny, w skład których wchodzi m.in. orozomukoid, α ₁-3,5-glikoproteina, transkortyna, α ₁-antytrypsyna oraz czynniki krzepnięcia VII, VIII, IX,

- α_2 -globuliny, w skład których wchodzi α_2 -makroglobulina, haptoglobina, ceruloplazmina, transaminaza asparaginianowa, dehydrogenaza mleczanowa, fosfatazy, cholinesteraza,
- β -globuliny, do tej frakcji zalicza się transferynę, aminotransferazę alaninową, fibronektynę, układ dopełniacza, properdynę. Frakcja β_2 -globulin jest zaliczana do układu immunoglobulin,
- γ -globuliny zawierają 5 klas immunoglobulin – IgG, IgA, IgM, IgD, IgE i białko CRP.

Część białek, należąca do wymienionych frakcji, jest zaliczana według podziału Kojas [76,77] do białek ostrej fazy. Białka ostrej fazy są syntetyzowane głównie w wątrobie i stężenie ich znacznie wzrasta w stanie zapalnym [17]. Rolę regulacji genów białek ostrej fazy pełnią cytokiny: IL-1, IL-6, TNF- α i TNF- γ [63]. Leukocyty, monocyty i makrofagi wytwarzają mediatory ostrej fazy, które stymulują hepatocyty do syntezy białek ostrej fazy [76]. Wzrost stężenia białek ostrej fazy w odczynie zapalnym jest odpowiedzialny za uaktywnienie różnych mechanizmów. Do tych procesów zalicza się ułatwienie fagocytozy przez makrofagi, zmniejszenie reakcji zapalnej w wyniku hamowania enzymów proteolitycznych oraz działanie immunosupresyjne.

Podział białek ostrej fazy w odczynie zapalnym wg Kojas [76,77] wyróżnia 5 grup. W grupie A są białka bardzo silnie reagujące, których stężenie w osoczu wzrasta 20–100 razy, do tej grupy zaliczamy α_2 -makroglobulinę. Grupa białek B jest określana jako silnie reagująca, poziom białek tej grupy w osoczu wzrasta 2–5 razy. Zalicza się tu α_1 -kwaśną glikoproteinę, fibrynogen i haptoglobinę. Do grupy białek C, których stężenie wzrasta 30–60%, zalicza się ceruloplazminę, α_1 -inhibitor proteinaz, składowe dopełniacza C3 i C4, α_2 -antyplazminę, białko reaktywne C (CRP) i hemopeksynę. Białka zaliczane do grupy D nie wykazują znacznych zmian stężenia, są to α_1 -makroglobulina, antytrombina III i immunoglobuliny. Białka grupy E charakteryzują się zmniejszeniem stężenia w osoczu o 30–60% wartości fizjologicznej, należą do nich albumina i transferyna [17,58]. Lebreton i wsp. [80] zaproponowali również definicję ujemnych białek, których stężenie w osoczu zmniejsza się w przebiegu odczynu zapalnego. Stężenie białek ujemnych obniża się w osoczu krwi w reakcji zapalnej z powodu zwiększonego katabolizmu i mniejszej syntezy przez wątrobę. We wczesnych stadiach odczynu zapalnego przejściowo spada także stężenie niektórych dodatnich białek ostrej fazy z powodu zwiększonej przepuszczalności naczyniowej i zwiększonego katabolizmu np. składowych dopełniacza, haptoglobiny oraz inhibitorów proteinaz [8,42,76]. W późniejszym okresie zapalenia dochodziło do maksymalnie szybkich wzrostów stężenia CRP, fibrynogenu czy haptoglobiny w porównaniu z ceruloplazminą [90]. Ceruloplazmina i białko C3 dopełniacza, będące białkami słabo reagującymi w procesie zapalnym mają zdolność do hamowania enzymatycznych reakcji z udziałem nadtlenu, mogą usuwać rodniki hydroksylowe i wolny tlen, co wynika z właściwości utleniania Fe²⁺ do Fe³⁺ [17,25]. Laktoferyna jest białkiem osocza odgrywającym rolę w zaburzeniach metabolicznych i jest związana z regulacją odpowiedzi immunologicznej o charakterze ochronnym. Ma silne właściwości wiązania żelaza, zmniejszając stopień zakażenia i stresu tlenowe-



Ryc. 4. Zmiany stężenia haptoglobiny, transferyny, białek dopełniacza C3 i C4 w przebiegu doświadczenia zapalenia ołpucnej (badania własne)

go. Katalizuje reakcję powstawania rodników hydroksylowych odpowiedzialnych za peroksydację wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i wpływa na wzrost stężenia tromboksanów działających agregacyjnie na płytki krwi i granulocyty [78].

W białkach ostrej fazy główną pozycję zajmuje fibrynogen i haptoglobina [125]. W ciągu 48 godzin od zadziałania czynnika zapalnego zwiększa się ich stężenie o 2–5 mg/ml, natomiast może się obniżyć stężenie albuminy o 5–10 mg/ml [99]. Kinetyka białek ostrej fazy jest zależna od typu urazu i indywidualnych własności organizmu [73]. Haptoglobina i fibrynogen są zaliczane do białek reagujących 2–5 razy silniej w indukowanym zapaleniu (ryc. 4).

Haptoglobina jest α_2 -glikoproteiną, pojawiającą się w zwiększonej ilości w stresie, urazie, zapaleniu i infekcji [90]. Jest zaliczana do dodatnich białek ostrej fazy u człowieka, szczura i myszy [99]. Niektóre haptoglobiny zwierzęce wykazują znaczną homologię strukturalną do haptoglobiny ludzkiej [35,106]. Haptoglobina zapobiega utracie żelaza [153]. Hemoliza erytrocytów związana z aktywacją dopełniacza towarzysząca urazowi prowadzi do zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie. Wolna hemoglobina powoduje utlenianie kwasu arachidonowego oraz utlenianie lipidów w błonach erytrocytarnych powodując ich hemolizę [82]. Haptoglobina wiąże hemoglobinę z rozpadłych erytrocytów stechiometrycznie i trwale [106,152]. Kompleks ten jest eliminowany z krwiobiegu do wątroby dzięki występowaniu tam swoistego receptora [106,152]. Działanie haptoglobiny zatrzymuje żelazo w organizmie, a zarazem powoduje niedobór wolnej hemoglobiny i żelaza korzystnego do wzrostu bakterii. Po degradacji hemoglobiny powstaje hem niemający powinowactwa do haptoglobiny, tylko wiąże się z hemopeksyną, która jest białkiem ostrej fazy u szczura i ma również zdolność wiązania mioglobiny i cytochromu [132, 137]. Działanie haptoglobiny zabezpiecza nerki przed hemoglobiną i chroni organizm przed ubytkami żelaza [132, 137]. W ostrej hemolizie stężenie haptoglobiny może drastycznie zmniejszać się w surowicy, aby po 7 dniach wrócić do stanu fi-

zjologicznego. Wiązanie hemoglobiny przez haptoglobinę zapobiega tworzeniu się nadtenków lipidowych i wolnych rodników występujących podczas zapalenia oraz zapobiega syntezie prostaglandyn [115, 127]. Nieinfekcyjne czynniki zapalne, takie jak terpentyna i lipopolisacharyd powodują szybki wzrost stężenia białek ostrej fazy w ciągu 24 godzin od podania czynnika zapalnego, przy czym białka te cechują się różną dynamiką stężeń [38,145].

Metaboliczna odpowiedź wątroby na obwodowy uraz powodujący odczyn zapalny [17], pełni bardzo ważną rolę w odpowiedzi ostrej fazy i również jest związana z adaptacyjnymi objawami: gorączką, leukocytozą, zwiększoną proteolizą białek. Po dwóch godzinach od zainicjowania odczynu zapalnego obserwuje się zwiększony wychwyty aminokwasów przez wątrobę. Następuje też nagromadzenie żelaza przez wychwyty hemoglobiny przez haptoglobinę w nierozłączalny kompleks, który transportowany jest do wątroby. W wątrobie jest również zgromadzony cynk.

Żelazo uwolnione z hemu jest wychwytywane przez transferynę zaliczaną do ujemnych białek ostrej fazy, syntetyzowaną w wątrobie, w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, w jądrach i jajnikach [109]. Transferyna jest układem buforowym dla żelaza przez wysycenie częściowe Fe^{3+} oraz ogranicza dostępność do niego bakterii. Istotną funkcją transferyny jest zaopatrywanie układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby w żelazo, a zwłaszcza szpik, gdzie jest magazynowane jako ferrytyna. Wykazano, że synteza apoferrytyny nasila się w pierwszych godzinach zapalenia. Łączenie żelaza z apoferrytiną i apotransferyną wymaga ceruloplazminy, która również transportuje żelazo do osoczowej transferyny [109]. Również za pomocą ceruloplazminy odbywa się wbudowanie miedzi do oksydazy cytochromowej [104,140]. Stężenie transferyny i albuminy we krwi może się zmniejszać w czasie ostrej fazy zapalenia wskutek ich przejścia do okolicznych tkanek, ich zwiększonego katabolizmu oraz mniejszej syntezy przez wątrobę [17,139]. Również IL-1, IL-6 i TNF uwalniane z leukocytów, monocytów i makrofagów wpływają na syntezę białek ostrej fazy w wątrobie [17]. Wzrost dodatnich białek wiąże się z mechanizmami obronnymi zmniejszającymi uszkodzenie tkanek. Proces zapalny prowadzi do zmian lokalnych i ogólnych, modyfikuje wiele przemian metabolicznych prowadząc do wzmożonej syntezy białek ostrej fazy w wątrobie oraz zmian w przemianie tłuszczu, glikoprotein i cholesterolu [17,20,85]. W odczynie zapalnym obserwowano spadek stężenia cholesterolu całkowitego i HDL oraz wzrost frakcji LDL, który miał charakter zmienny w zależności od płci [20]. Doniesienia innych autorów sugerują, że lipoproteiny występujące w krążeniu tworzą kompleksy z endotoksynami bakteryjnymi (LPS), zabezpieczając w ten sposób organizm przed rozwojem reakcji zapalnej [108]. Istotne jest również to, że toczący się proces zapalny w jednym narządzie, np. w opłucnej może wywołać w krótkim czasie zmiany apoptotyczne w odległym narządzie (w sercu) w wyniku działania interleukin prozapalnych [18].

OBJAWY FIZYKALNE W ZAPALENIU

W odczynie zapalnym organizm reaguje wieloma ogólnymi objawami, do których zalicza się wzrost temperatury ciała pod wpływem działania pirogenów zewnętrznych i we-

wnętrznych (IL-1, IL-6, TNF, PGE_2), wzrost leukocytów we krwi obwodowej w następstwie działania interleukin (w późniejszym okresie), przesunięcia we frakcjach białek ostrej fazy, zmniejszenie ciężaru ciała (przewaga katabolicznych procesów, ujemny bilans azotowy, objawy anoreksji, które wynikają z działania TNF), ogólne i miejscowe zaburzenia przemiany lipidowo-cholesterolowej, które ułatwiają rozwój miażdżycy [17,20,44].

Ponadto do systemowej reakcji zalicza się: wzrost OB, wzrost sekrecji ACTH i kortykosteroidów, uruchomienie kaskady aktywacji dopełniacza, spadek stężenia cynku i żelaza w surowicy krwi, ujemny bilans azotowy. W ostrej fazie zapalenia obserwuje się wzrost w osoczu fibrynogenu, haptoglobiny, α_1 -antytrypsyny oraz spadek albuminy i transferyny, przy braku wzrostu immunoglobulin [15,39]. Stosunek stężenia albumin, globulin i fibrynogenu w początkowej fazie zapalenia będzie warunkował szybkość opadania erytrocytów.

Mierzalnym parametrem zapalenia, w tym również doświadczalnym jest obrzęk. Jego przyczyną jest wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych z powodu działania bradykininy, histaminy oraz prostaglandyny PGE_2 , w następstwie czego pojawia się więcej płynu w przestrzeni międzykomórkowej. Obrzęk powstający w miejscu zapalenia jest początkowo związany z nagromadzeniem leukocytów i uwalnianiem z nich enzymów powodujących uszkodzenie ściany naczyń, a następnie dochodzi do uwolnienia komponenty C5a dopełniacza, zwiększającego przepuszczalność naczyń krwionośnych i uwalniania histaminy oraz powodującego nasilenie działania PGE_2 i PGI_2 .

Objawem towarzyszącym zapaleniu jest reakcja bólowa, związana z wydzieleniem bradykininy, prostacykliny oraz prostaglandyn PGE_1 , PGE_2 i PAF. Według obecnych badań podwyższenie ciepłoty organizmu w odczynie zapalnym ponad temperaturę fizjologiczną ma wiele źródeł. Jednym z nich jest działanie PGE_2 na ośrodek termoregulacji znajdujący się w podwzgórze. Przyczyną gorączki w zapaleniu jest wiele związków działających bezpośrednio – egzogenne pirogeny, uwalniające endogenne pirogeny oddziałujące na ośrodek termoregulacji podwzgórze. Do endogennych pirogenów zalicza się: IL-1 β , IL-6, TNF, $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 [84].

DIAGNOSTYKA ODCZYNU ZAPALNEGO

Mediatory zapalne ze względu na pochodzenie dzielą się na: mediatory pochodzenia komórkowego i humoralnego. Działanie mediatorów zapalenia jest wielopiętrowe, ponieważ różne mediatory mogą wywoływać ten sam objaw, np. gorączkę, której przyczyną jest wzrost stężenia IL-1, IL-6, TNF- α i prostaglandyn. Mediatory mogą mieć podobne działanie przy różnych okresach półtrwania, np. zwiększanie przepuszczalności naczyń krwionośnych, gdzie w kolejności działają histamina, serotonina, bradykinina i $PGE_{2\alpha}$ [28]. W odczynie zapalnym pojawiają się istotne zmiany jonowe środowiska wskutek wzrostu stężenia niektórych mediatorów, np. histamina ma dodatni ładunek, podobnie jak składowa dopełniacza C3a.

Neutrofile i makrofagi wydzielają chemokiny oraz prozapalne cytokiny, takie jak TNF- α , które zwiększają stężenie cząstek adhezyjnych ICAM-1, ELAM-1 [95]. Z roz-

padu neutrofilii i ich lizosomów uwolnione zostają enzymy proteolityczne: elastaza, kolagenaza, kwaśne proteinazy, fosfataza kwaśna [112]. Enzymy te nasilają procesy destrukcyjne w ognisku zapalnym. W związku z powyższym obszar zapalny może ulec procesowi nekrotycznemu i staje się wtedy istotne czy w miejscu tym dojdzie do procesów odtwórczych, które mogą polegać na pobudzeniu fibroblastów i tworzeniu sieci włókien kolagenowych wypełniających ubytek pozapalny lub odgradzających trwałe ognisko zapalne [17].

Wygasanie odczynu zapalnego jest związane z przeciwapalnym działaniem IL-10, TGF- β i IL-4, wzrostem aktywności kininaz zmniejszających czynność kinin, zmniejszeniem stężenia żelaza i cynku, wzrostem stężenia miedzi, wzrostem stężenia glikokortykosteroidów nadnerczy oraz aktywacją fibroblastów do syntezy kolagenu. Konkurencyjnie do mediatorów PGE i PGE₂, zwiększających przepuszczalność naczyń działają PGF₂, PGF_{2 α} powodując skurcz mięśni gładkich. Z kolei makrofagi wytwarzają płytkowy czynnik wzrostu powodujący proliferację fibroblastów, natomiast TGF- β stymuluje fibroblasty do syntezy kolagenu, przyczyniając się do procesów reparacji ogniska zapalnego. Pobudzenie w nim lokalnej angiogenezy przez czynnik wzrostowy fibroblastów – EGF przyczynia się również do wygasania odczynu zapalnego. Na koniec w wyniku działania makrofagów może dojść do zwłóknienia tkanki funkcjonalnej [17,50].

Ważnym diagnostycznie mediatorem procesu zapalnego jest czynnik aktywujący płytki – PAF. Jest to fosfolipid wytwarzany przez różne typy komórek leukocytarnych, komórki tuczne i makrofagi, w mniejszym stopniu przez płytki krwi oraz komórki śródbłonka naczyń z udziałem

Ca²⁺ [83]. Czynnikiem aktywującym płytki powstaje pod wpływem działania kompleksów immunologicznych, trombiny, angiotensyny i TNF [30,101]. Czynnikiem ten zapoczątkowuje reakcję zapalną, zwiększając przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych w większym stopniu niż histamina [83]. PAF powoduje powstawanie obrzęków, jest również związany z reakcją bólową [83]. Przyczynia się do agregacji płytek i degranulacji ziarnistości z mediatorami (takimi jak histamina i serotonina). Powoduje chemotaksję oraz adhezję neutrofilii i monocytów przyczyniając się do wydzielania enzymów proteolitycznych i nasilenia syntezy prostaglandyn i leukotrienów [101]. Czynnikiem płytkowy przyczynia się do wydzielania TNF, uszkadza komórki śródbłonka, powoduje zakrzepy śródnacyniowe oraz lipemię, uczynnia osteoblasty, pobudza fagocytozę i wytwarzanie nadtlenków [83].

UWAGI KOŃCOWE

Dynamika odczynu zapalnego przebiegająca fazowo oddziałuje znacząco na zachowanie się wskaźników diagnostycznych zmieniając ich stężenie oraz kierunek reakcji, czego przykładem są białka ostrej fazy reagujące dodatnio i ujemnie. Znaczący udział odpowiedzi komórkowej nieswoistej w odczynie zapalnym polega na wywoływaniu stresu oksydacyjnego, i wydzielaniu enzymów proteolitycznych biorących udział w likwidacji antygeny. Istotne w tym zjawisku jest ograniczanie procesów destrukcyjnych przed ich nadmiernym rozprzestrzenianiem się, grożącym wystąpieniem uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS). Pozytywnym zakończeniem procesu zapalnego mimo istnienia negatywnych aspektów czynnościowych jest ograniczenie przez zrównoważenie procesów lokalnej degradacji i syntezy kolagenu w ognisku zapalnym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abbott N.J.: Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2000; 20: 131–147
- [2] Agrawal A., Suresh M.V., Singh S.K., Ferguson D.A.Jr.: The protective function of human C-reactive protein in mouse models of *Streptococcus pneumoniae* infection. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2008; 8: 231–237
- [3] Alam R., Lett-Brown M.A., Forsythe P.A., Anderson-Walters D.J., Kenamore C., Kormos C., Grant J.A.: Monocyte chemotactic and activating factor is a potent histamine-releasing factor for basophils. *J. Clin. Invest.*, 1992; 89: 723–728
- [4] Arfors K.E., Ley K.: Sulfated polysaccharides in inflammation. *J. Lab. Clin. Med.*, 1993; 121: 201–202
- [5] Barnes P.J.: Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27: 413–426
- [6] Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M.: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.*, 2008; 16: 585–601
- [7] Barthel S.R., Gavino J.D., Descheny L., Dimitroff C.J.: Targeting selectins and selectin ligands in inflammation and cancer. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2007; 11: 1473–1491
- [8] Beaudoux J.L., Giral P., Bruckert E., Foglietti M.J., Chapman M.J.: Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004; 42: 121–131
- [9] Beck G.C., Brinkkoetter P., Hanusch C., Schulte J., van Ackern K., van der Woude F.J., Yard B.A.: Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit. Care.*, 2004; 8: 485–491
- [10] Bielińska-Bujniewicz E.: Antagonista receptora IL-1 (IL-1ra) – rola i znaczenie diagnostyczne. *Diagn. Lab.*, 2000; 36: 515–524
- [11] Boyer R.F., Schori B.E.: The incorporation of iron into apoferritin as mediated by ceruloplasmin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1983; 116: 244–250
- [12] Bradley J.R.: TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.*, 2008; 214: 149–160
- [13] Bradley J.R., Pober J.S.: Prolonged cytokine exposure causes a dynamic redistribution of endothelial cell adhesion molecules to intercellular junctions. *Lab. Invest.*, 1996; 75: 463–472
- [14] Briscoe D.M., Henault L.E., Geehan C., Alexander S.I., Lichtman A.H.: Human endothelial cell costimulation of T cell IFN- γ production. *J. Immunol.*, 1997; 159: 3247–3256
- [15] Broncel M.: Fibraty a markery zapalenia. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2007; 22: 58–61
- [16] Bujniewicz E.: Współdziałanie układu immunologicznego z neuroendokrynowym – znacząca rola interleukiny-1 (IL-1) i β -endorfiny (BE). *Diagn. Lab.*, 2002; 38: 223–236
- [17] Całkosiński I.: Przebieg doświadczalnego zapalenia płucnej po stosowaniu nitrogranulogenu (NTG) i 2,3,7,8 – tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD). Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2005
- [18] Całkosiński I., Cegielski M., Dziegiele P., Skalik R., Majda J.: Apoptotic changes in the myocardium in the course of experimentally-induced pleurisy. *Folia Morphol.*, 2004; 63: 225–228
- [19] Całkosiński I., Dobrzyński M., Haloń A., Fita K., Całkosińska M., Majda J., Siewiński M.: Odpowiedź krążeniowo-humoralna w odruchu somatyczno-vegetatywnym wywołanym przez czynniki bólowe. *Post. Hig. Med. Dośw.*; 2007; 61: 331–337

- [20] Całkosiński I., Skalik R., Borodulin-Nadzieja L., Wasilewska U., Janocha A., Cegielski M., Ponikowska B., Goździk A.: Influence of inflammatory reaction on blood concentration of cholesterol and other biochemical values with regard to cardiac muscle damage in rats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2004; 48: 477–480
- [21] Camu F., Van Lersberghe C., Lauwers M.H.: Cardiovascular risks and benefits of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment. *Drugs*, 1992; 44(Suppl.5): 42–51
- [22] Carroll M.C.: Complement and humoral immunity. *Vaccine*, 2008; 26(Suppl.8): I28–I33
- [23] Chen M., Boilard E., Nigrovic P.A., Clark P., Xu D., Fitzgerald G.A., Audoly L.P., Lee D.M.: Predominance of cyclooxygenase 1 over cyclooxygenase 2 in the generation of proinflammatory prostaglandins in autoantibody-driven K/BxN serum-transfer arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 1354–1365
- [24] Chrousos G.P.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 1351–1362
- [25] Correale M., Brunetti N.D., De Gennaro L., Di Biase M.: Acute phase proteins in atherosclerosis (acute coronary syndrome). *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.*, 2008; 6: 272–277
- [26] Couto C.G.: Zespół rozlanego krzepnięcia wewnątrzkrwiny u psów i kotów. *Wet. Dypł.*, 2000; 11: 41–46
- [27] Cunha T.M., Verri W.A.Jr., Schivo I.R., Napimoga M.H., Parada C.A., Poole S., Teixeira M.M., Ferreira S.H., Cunha F.Q.: Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. *J. Leukoc. Biol.*, 2008; 83: 824–832
- [28] Cuzzocrea S., Zingarelli B., Hake P., Salzman A.L., Szabo C.: Antiinflammatory effects of mercaptoethylguanidine, a combined inhibitor of nitric oxide synthase and peroxynitrite scavenger, in carageenan-induced models of inflammation. *Free Radic. Biol. Med.*, 1998; 24: 450–459
- [29] Czygier M., Kucharewicz B., Zbroja B., Szmittkowski M.: Wpływ *in vivo* stymulatora granulopoezy (G-CSF) na funkcje fagocytarne granulocytów myszy. *Diagn. Lab.*, 1996; 32: 71–79
- [30] Dąbrowska M.: Rola płytek krwi w zapaleniu. *Diagn. Lab.*, 1997; 33: 429–433
- [31] Damas J., Deflandre E.: Exploration of endogenous mechanisms controlling the inflammatory reaction, by the study of counter-irritation: release of prostaglandins, formation of kinins and accumulation of leukocytes. *Pathol. Biol.*, 1987; 35: 1253–1262
- [32] Das S., Das D.K.: Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2007; 6: 168–173
- [33] de Waal Malefyt R., Figdor C.G., Huijbens R., Mohan-Peterson S., Bennett B., Culppepper J., Dang W., Zurawski G., de Vries J.E.: Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. Comparison with IL-4 and modulation by IFN- γ or IL-10. *J. Immunol.*, 1993; 151: 6370–6381
- [34] Dinarello C.A.: Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 1996; 87: 2095–2147
- [35] Dobryszczyka W.: Biological functions of haptoglobin – new pieces to an old puzzle. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1997; 35: 647–654
- [36] Döring G.: The role of neutrophil elastase in chronic inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: S114–S117
- [37] Du Clos T.W., Mold C.: C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol. Res.*, 2004; 30: 261–277
- [38] Eckersall P.D., Saini P.K., McComb C.: The acute phase response of acid soluble glycoprotein, α (1)-acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive protein, in the pig. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1996; 51: 377–385
- [39] Elalamy I., Gerotziakas G., Dumaine R., Samama M.M.: Biological markers for acute phase hemostasis in coronary thrombosis. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, 2002; 95: 21–29
- [40] Elenkov I.J., Iezzoni D.G., Daly A., Harris A.G., Chrousos G.P.: Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation*, 2005; 12: 255–269
- [41] Emery P., Gabay C., Kraan A., Gomez-Reino J.: Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2007; 27: 793–806
- [42] Esmon C.T.: The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb. Res.*, 2004; 114: 321–327
- [43] Fattori E., Cappelletti M., Costa P., Sellitto C., Cantoni L., Carelli M., Faggioni R., Fantuzzi G., Ghezzi P., Poli V.: Defective inflammatory response in interleukin 6 – deficient mice. *J. Exp. Med.*, 1994; 180: 1243–1250
- [44] Ferroni P., Basili S., Davi G.: Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2003; 1: 157–169
- [45] Fialkow L., Wang Y., Downey G.P.: Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007; 42: 153–164
- [46] Fornai M., Blandizzi C., Antonioli L., Colucci R., Bernardini N., Segnani C., De Ponti F., Del Tacca M.: Differential role of cyclooxygenase 1 and 2 isoforms in the modulation of colonic neuromuscular function in experimental inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2006; 317: 938–945
- [47] Francis K., van Beek J., Canova C., Neal J.W., Gasque P.: Innate immunity and brain inflammation: the key role of complement. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2003; 5: 1–19
- [48] Frangogiannis N.G.: The immune system and cardiac repair. *Pharmacol. Res.*, 2008; 58: 88–111
- [49] Frick I.M., Björck L., Herwald H.: The dual role of the contact system in bacterial infectious disease. *Thromb. Haemost.*, 2007; 98: 497–502
- [50] Friedman S.L.: Mac the knife? Macrophages – the double-edged sword of hepatic fibrosis. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 29–32
- [51] Frishman W.H.: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am. J. Cardiol.*, 2002; 89: 18D–25D
- [52] Galecka E., Mrowicka M., Malinowska K., Galecki P.: Wolne rodniki tlenu i azotu w fizjologii. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2008; 24: 446–448
- [53] Gansauge S., Gansauge F., Nussler A.K., Rau B., Poch B., Schoenberg M.H., Beger H.G.: Exogenous, but not endogenous, nitric oxide increases proliferation rates in senescent human fibroblasts. *FEBS Lett.*, 1997; 410: 160–164
- [54] Gasque P.: Complement: a unique innate immune sensor for danger signals. *Mol. Immunol.*, 2004; 41: 1089–1098
- [55] Gieseg S.P., Leake D.S., Flavall E.M., Amit Z., Reid L., Yang Y.T.: Macrophage antioxidant protection within atherosclerotic plaques. *Front Biosci.*, 2009; 14: 1230–1246
- [56] Glaros T., Larsen M., Li L.: Macrophages and fibroblasts during inflammation, tissue damage and organ injury. *Front. Biosci.*, 2009; 14: 3988–3993
- [57] Gloria M.A., Cenedeze M.A., Pacheco-Silva A., Câmara N.O.: The blockade of cyclooxygenases-1 and -2 reduces the effects of hypoxia on endothelial cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2006; 39: 1189–1196
- [58] Gornik O., Lauc G.: Glycosylation of serum proteins in inflammatory diseases. *Dis. Markers*, 2008; 25: 267–278
- [59] Govinden R., Bhoola K.D.: Genealogy, expression, and cellular function of transforming growth factor- β . *Pharmacol. Ther.*, 2003; 98: 257–265
- [60] Gryglewski R.J., Chłopicki S., Uracz W., Marcinkiewicz E.: Significance of endothelial prostacyclin and nitric oxide in peripheral and pulmonary circulation. *Med. Sci. Monit.*, 2001; 7: 1–16
- [61] Hamirani Y.S., Pandey S., Rivera J.J., Ndumele C., Budoff M.J., Blumenthal R.S., Nasir K.: Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review. *Atherosclerosis*, 2008; 201: 1–7
- [62] Harris R.E.: Cyclooxygenase-2 (cox-2) and the inflammogenesis of cancer. *Subcell. Biochem.*, 2007; 42: 93–126
- [63] Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T.: Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.*, 1990; 265: 621–636
- [64] Hill A.G., Hill G.L.: Metabolic response to severe injury. *Br. J. Surg.*, 1998; 85: 884–890
- [65] Imamura T., Potempa J., Travis J.: Activation of the kallikrein-kinin system and release of new kinins through alternative cleavage of kininogens by microbial and human cell proteinases. *Biol. Chem.*, 2004; 385: 989–996
- [66] Ivanenkov Y.A., Balakin K.V., Tkachenko S.E.: New approaches to the treatment of inflammatory disease: focus on small-molecule inhibitors of signal transduction pathways. *Drugs R D*, 2008; 9: 397–434
- [67] Iwamoto I., Nakajima H., Endo H., Yoshida S.: Interferon α regulates antigen-induced eosinophil recruitment into the mouse airways by inhibiting the infiltration of CD4+ T cells. *J. Exp. Med.*, 1993; 177: 573–576
- [68] Jeleńska M.M.: Coagulation parameters as predictors of DIC in patients with intact aortic aneurysm. *Hämostaseologie*, 2004; 24: 162–166

- [69] Joseph K., Kaplan A.P.: Formation of bradykinin: a major contributor to the innate inflammatory response. *Adv. Immunol.*, 2005; 86: 159–208
- [70] Kantari C., Pederzoli-Ribeil M., Witko-Sarsat V.: The role of neutrophils and monocytes in innate immunity. *Contrib. Microbiol.*, 2008; 15: 118–146
- [71] Kaplan A.P., Joseph K., Shibayama Y., Reddigari S., Ghebrehiwet B., Silverberg M.: The intrinsic coagulation/kinin-forming cascade: assembly in plasma and cell surfaces in inflammation. *Adv. Immunol.*, 1997; 66: 225–272
- [72] Kaplan A.P., Joseph K., Silverberg M.: Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002; 109: 195–209
- [73] Kastro K., Sobieska M., Wiktorowicz K., Wołoszyn S.: Białka ostrej fazy u zwierząt – występowanie i charakterystyka. *Medycyna Wet.*, 1996; 52: 152–155
- [74] Khansari N., Shakiba Y., Mahmoudi M.: Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.*, 2009; 3: 73–80
- [75] Kobayashi S.D., Voyich J.M., Burlak C., DeLeo F.R.: Neutrophils in the innate immune response. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2005; 53: 505–517
- [76] Koj A.: Biological functions of acute phase proteins. W: The acute phase response to injury and infection. Redl.: Gordon A.H., Koj A., Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford 1985, 145–160
- [77] Koj A., Kurdowska A., Magielska-Zero D., Rokita H., Sipe J.D., Dayer J.M., Demczuk S., Gauldie J.: Limited effects of recombinant human and murine interleukin 1 and tumour necrosis factor on production of acute phase proteins by cultured rat hepatocytes. *Biochem. Int.*, 1987; 14: 553–560
- [78] Kruzel M.L.: Rola laktoferyny w rozwoju ostrych stanów zapalnych. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2003; 57: 377–404
- [79] Lahn M., Kalataradi H., Mittelstadt P., Pflum E., Vollmer M., Cady C., Mukasa A., Vella A.T., Ikle D., Harbeck R., O'Brien R., Born W.: Early preferential stimulation of gamma delta T cells by TNF- α . *J. Immunol.* 1998; 160: 5221–5230
- [80] Lebreton J.P., Joisel F., Raoult J.P., Lannuzel B., Rogez J.P., Humbert G.: Serum concentration of human α 2HS glycoprotein during the inflammatory process. Evidence that α 2HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J. Clin. Invest.*, 1979; 64: 1118–1129
- [81] Leone S., Ottani A., Bertolini A.: Dual acting anti-inflammatory drugs. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2007; 7: 265–275
- [82] Lim S.K., Kim H., Lim S.K., bin Ali A., Lim Y.K., Wang Y., Chong S.M., Constantini F., Baumman H.: Increased susceptibility in Hp knockout mice during acute hemolysis. *Blood*, 1998; 92: 1870–1877
- [83] Liu L.R., Xia S.H.: Role of platelet-activating factor in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12: 539–545
- [84] Long N.C., Otterness I., Konkel S.L., Vander A.J., Kluger M.J.: Role of interleukin-1 β and tumor necrosis factor in lipopolysaccharide fever in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1990; 259: 724–728
- [85] Lopes-Virella M.F.: Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary heart disease. *Eur. Heart J.*, 1993; 14(Suppl.K): 118–124
- [86] López-Otin C., Bond J.S.: Proteases: multifunctional enzymes in life and disease. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 30433–30437
- [87] Madaliński K., Cedzyński M., Swierzek A., Szczepańska-Szejda A.: Układ dopełniacza-efektor reakcji zapalnej. Możliwości regulacji aktywności dopełniacza w chorobach niedokrwiennych. *Przegl. Epidemiol.*, 2007; 61: 701–711
- [88] Magor B.G., Magor K.E.: Evolution of effectors and receptors of innate immunity. *Dev. Comp. Immunol.*, 2001; 25: 651–682
- [89] Maharaj C., Laffey J.G.: New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2004; 17: 35–48
- [90] Majda J., Calkosiński I.: Acute-phase proteins in the monitoring of the course and prognosis of acute pancreatitis. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1996; 47: 99–101
- [91] Majewska E.: Udział cząstek adhezyjnych w procesie zapalnym. *Diagn. Lab.*, 2003; 39: 407–420
- [92] Majewska E., Paleolog E., Baj Z., Kralisz U., Feldman M., Tchórzewski H.: Role of tyrosine kinase enzymes in TNF- α and IL-1 induced expression of ICAM-1 and VCAM-1 on human umbilical vein endothelial cells. *Scand. J. Immunol.*, 1997; 45: 385–392
- [93] Mariańska B.: Niedokrwistości hemolityczne – patomechanizm, klasyfikacja, wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. *Diagn. Lab.*, 2002; 38: 339–341
- [94] Markiewski M.M., Lambris J.D.: The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am. J. Pathol.*, 2007; 171: 715–727
- [95] McIntyre T.M., Prescott S.M., Weyrich A.S., Zimmerman G.A.: Cell-cell interactions: leukocyte-endothelial interactions. *Curr. Opin. Hematol.*, 2003; 10: 150–158
- [96] Meagher E.A.: Cardiovascular and renovascular implications of COX-2 inhibition. *Curr. Pharm. Des.*, 2004; 10: 603–611
- [97] Mosser D.M., Zhang X.: Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol. Rev.*, 2008; 226: 205–218
- [98] Naitoh Y., Fukata J., Tominaga T., Nakai Y., Tamai S., Mori K., Imura H.: Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotropic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1988; 155: 1459–1463
- [99] Pajovic S., Jones V.E., Prowse K.R., Berger F.G., Baumann H.: Species-specific changes in regulatory elements of mouse haptoglobin genes. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 2215–2224
- [100] Papachristou G.L., Whitcomb D.C.: Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin. Lab. Med.*, 2005; 25: 17–37
- [101] Pham C.T.: Neutrophil serine proteases fine-tune the inflammatory response. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2008; 40: 1317–1333
- [102] Plank L.D., Hill G.L.: Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J. Surg.*, 2000; 24: 630–638
- [103] Pockley A.G.: Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation*, 2002; 105: 1012–1017
- [104] Prohaska J.R.: Role of copper transporters in copper homeostasis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 826S–829S
- [105] Pulanić D., Rudan I.: The past decade: fibrinogen. *Coll. Antropol.*, 2005; 29: 341–349
- [106] Quaye I.K.: Haptoglobin, inflammation and disease. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2008; 102: 735–742
- [107] Rajakariar R., Yaqoob M.M., Gilroy D.W.: COX-2 in inflammation and resolution. *Mol. Interv.*, 2006; 6: 199–207
- [108] Rauchhaus M., Coats A.J., Anker S.D.: The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet*, 2000; 356: 930–933
- [109] Reilly C.A., Sorlie M., Aust S.D.: Evidence for a protein-protein complex during iron loading into ferritin by ceruloplasmin. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1998; 354: 165–171
- [110] Rojckjaer R., Schmaier A.H.: Activation of the plasma kallikrein/kinin system on endothelial cells. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 1999; 111: 220–227
- [111] Rossi B., Constantin G.: Anti-selectin therapy for the treatment of inflammatory diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2008; 7: 85–93
- [112] Roszkowska-Jakimiec W., Worowska A., Gacko M., Maksimowicz T.: Proteazy granulocytów obojętnochnonnych. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2002; 56: 73–92
- [113] Rutkowski R., Moniuszko T.: Cytokiny wpływające na alergiczny proces zapalny. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2001; 55: 587–603
- [114] Sacks S.H., Chowdhury P., Zhou W.: Role of the complement system in rejection. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 487–492
- [115] Salvatore A., Cigliano L., Bucci E.M., Corpillo D., Velasco S., Carlucci A., Pedone C., Abrescia P.: Haptoglobin binding to apolipoprotein A-I prevents damage from hydroxyl radicals on its stimulatory activity of the enzyme lecithin-cholesterol acyl-transferase. *Biochemistry*, 2007; 46: 11158–11168
- [116] Salvesen G.S., Dixit V.M.: Caspases: intracellular signaling by proteolysis. *Cell*, 1997; 91: 443–446
- [117] Schäffer M.R., Efron P.A., Thornton F.J., Klingel K., Gross S.S., Barbul A.: Nitric oxide, an autocrine regulator of wound fibroblast synthetic function. *J. Immunol.*, 1997; 158: 2375–2381
- [118] Schmaier A.H.: Assembly, activation, and physiologic influence of the plasma kallikrein/kinin system. *Int. Immunopharmacol.*, 2008; 8: 161–165
- [119] Schulze-Topphoff U., Prat A., Bader M., Zipp F., Aktas O.: Roles of the kallikrein/kinin system in the adaptive immune system. *Int. Immunopharmacol.*, 2008; 8: 155–160
- [120] Schwartz L.B., Lewis R.A., Seldin D., Austen K.F.: Acid hydrolases and trypsinase from secretory granules of dispersed human lung mast cells. *J. Immunol.*, 1981; 126: 1290–1294
- [121] Scicli A.G., Carhini L.A., Carretero O.A.: The molecular biology of the kallikrein-kinin system: II. The rat gene family. *J. Hypertens.*, 1993; 11: 775–780

- [122] Siednienko J., Gorczyca W.A.: Regulacja aktywności NF- κ B. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2003; 57: 19–32
- [123] Sim T.C., Hilsmeier K.A., Reece L.M., Grant J.A., Alam R.: Interleukin-1 receptor antagonist protein inhibits the synthesis of IgE and proinflammatory cytokines by allergen-stimulated mononuclear cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1994; 11: 473–479
- [124] Singer M., De Santis V., Vitale D., Jeffcoate W.: Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 2004; 364: 545–548
- [125] Sobieska M., Kostro K., Wołoszyn S., Wiktorowicz K.: Acute phase proteins in domestic and laboratory animals – a useful tool in veterinary diagnostics. *Pol. J. Immunol.*, 1995; 20: 135–155
- [126] Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y.: Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol. Rep.*, 2007; 59: 247–258
- [127] Svistunenko D.A.: Reaction of haem containing proteins and enzymes with hydroperoxides: the radical view. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1707: 127–155
- [128] Szalai A.J.: The biological functions of C-reactive protein. *Vascul. Pharmacol.*, 2002; 39: 105–107
- [129] Szelényi J., Vizi E.S.: The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2007; 1113: 311–324
- [130] Świtała M., Calkosiński I., Dębowy J., Obmińska-Domaradzka B.: Body temperature and glucocorticoids responses to repeated *E. coli* lipopolysaccharide administration in rabbits. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1996; 47: 30
- [131] Tchórzewski H., Pokoca L., Zeman K.: Tumor necrosis factor (TNF- α) level in blood of conditioned sportsmen after maximal physical effort and T lymphocyte composition. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.*, 1996; 2: 130–134
- [132] Tolosano E., Altruda F.: Hemopexin: structure, function, and regulation. *DNA Cell Biol.*, 2002; 21: 297–306
- [133] Tracey W.R., Nakane M., Kuk J., Budzik G., Klinghofer V., Harris R., Carter G.: The nitric oxide synthase inhibitor, L-NG-monomethylarginine, reduces carrageenan-induced pleurisy in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995; 273: 1295–1299
- [134] Travis J., Pike R., Imamura T., Potempa J.: The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: S143–S146
- [135] Tripathi P.: Nitric oxide and immune response. *Indian J. Biochem. Biophys.*, 2007; 44: 310–319
- [136] Tripathi P., Tripathi P., Kashyap L., Singh V.: The role of nitric oxide in inflammatory reactions. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2007; 51: 443–452
- [137] Wagener F.A., Volk H.D., Willis D., Abraham N.G., Soares M.P., Adema G.J., Figdor C.G.: Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation. *Pharmacol. Rev.*, 2003; 55: 551–571
- [138] Walker J.S.: Anti-inflammatory effects of opioids. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2003; 521: 148–160
- [139] Wang M., Ma S.: The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am. J. Emerg. Med.*, 2008; 26: 711–715
- [140] White C., Kambe T., Fulcher Y.G., Sachdev S.W., Bush A.I., Fritsche K., Lee J., Quinn T.P., Petris M.J.: Copper transport into the secretory pathway is regulated by oxygen in macrophages. *J. Cell Sci.*, 2009; 122: 1315–1321
- [141] Willis R.A., Nussler A.K., Fries K.M., Geller D.A., Phipps R.P.: Induction of nitric oxide synthase in subsets of murine pulmonary fibroblasts: effect on fibroblast interleukin-6 production. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1994; 71: 231–239
- [142] Willoughby D.A., Moore A.R., Colville-Nash P.R., Gilroy D.: Resolution of inflammation. *Int. J. Immunopharmacol.*, 2000; 22: 1131–1135
- [143] Wink D.A., Cook J.A., Pacelli R., DeGraff W., Gamson J., Liebmann J., Krishna M.C., Mitchell J.B.: The effect of various nitric oxide-donor agents on hydrogen peroxide-mediated toxicity: a direct correlation between nitric oxide formation and protection. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1996; 331: 241–248
- [144] Winsauer G., de Martin R.: Resolution of inflammation: intracellular feedback loops in the endothelium. *Thromb. Haemost.*, 2007; 97: 364–369
- [145] Wright R.J., Balaji R., Hill C.M., Dritz S.S., Knoppel E.L., Minton J.E.: Integrated adrenal, somatotrophic, and immune responses of growing pigs to treatment with lipopolysaccharide. *J. Anim. Sci.*, 2000; 78: 1892–1899
- [146] Wysocka J., Lipartowska R., Lipska A.: Ziarnistości granulocytów obojętnochłonnych. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2001; 55: 177–188
- [147] Yan L., Wang S., Rafferty S.P., Wesley R.A., Danner R.L.: Endogenously produced nitric oxide increases tumor necrosis factor- α production in transfected human U937 cells. *Blood*, 1997; 90: 1160–1167
- [148] Yoshikai Y.: Roles of prostaglandins and leukotrienes in acute inflammation caused by bacterial infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2001; 14: 257–263
- [149] Zabłocka A.: Współzależność układu immunologicznego i nerwowego. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2001; 55: 3–15
- [150] Zborowska H., Bobilewicz D.: Prognostyczna rola wskaźników ostrej fazy. *Diagn. Lab.*, 1994; 30: 549–553
- [151] Zhang R., Li S.: COX-2 as a novel target of CRF family peptides' participating in inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 382: 483–485
- [152] Zuwała-Jagiełło J.: Haemoglobin scavenger receptor: function in relation to disease. *Acta Biochim. Pol.*, 2006; 53: 257–268
- [153] Zuwała-Jagiełło J., Osada J.: Internalization study using EDTA-prepared hepatocytes for receptor-mediated endocytosis of haemoglobin-haptoglobin complex. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1998; 30: 923–931
- [154] Żeromski J.: The role of NF-kappa B transcription factor in inflammatory processes. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2002; 27: 176–180

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.