

Zapalenie - początek czy koniec choroby?

HENRYK TCHÓRZEWSKI

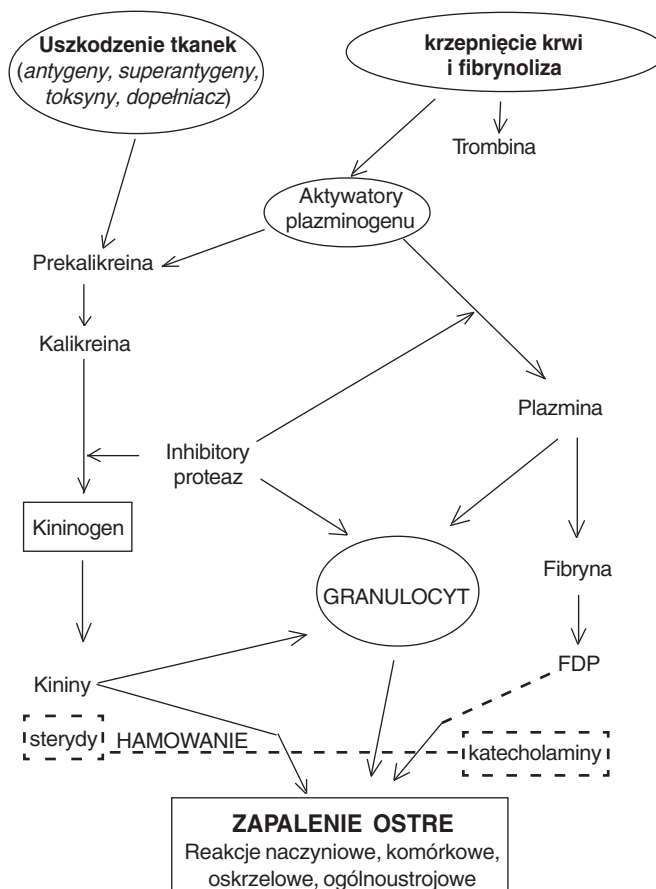
Zakład Patofizjologii WAM, 90-647 Łódź, Pl. J.Hallera 1
Centrum Mikrobiologii i Wirusologii PAN, Łódź, ul. Lodowa 106

Zapalenie jest zespołem reakcji, które umożliwiają eliminację wielu czynników szkodliwych zewnątrz lub wewnątrzpo pochodnych, a następnie reparację uszkodzonych tkanek i przywrócenie prawidłowych funkcji narządów. Jest cechą właściwą dla organizmów wielokomórkowych, która zjawiała się bardzo wcześnie w procesie rozwoju gatunkowego i zależy od szeregu czynników humoralnych i komórkowych kodowanych przez wiele genów. Zapalenie jest więc procesem złożonym, wieloczynnikowym, w którym współlistnieją aktywatory i inhibitory precyzyjnie regulujące odpowiedź na patogeny. Celem biologicznym zapalenia jest eliminacja patogenu i wyzdrowienie. Najczęstszą przyczyną zapalenia są infekcje, a następnie reakcje immunologiczne i alergiczne oraz uszkodzenia tkanek.

Odpowiedź ustroju na infekcje bakteryjne jest jedną z najbardziej pierwotnych reakcji, które pojawiły się bardzo wcześnie w procesie rozwoju gatunkowego i zależą od kompleksu konserwatywnych genów kodujących białka, warunkujące rozpoznanie antygenów ściany komórkowej bakterii lub toksyn bakteryjnych, bez uprzedniej immunizacji na nie ustroju. Substancje takie nazwano **superantygenami** [1].

Z reguły bezpośrednio po zadziałaniu bodźca pod postacią urazu mechanicznego z przerwaniem ciągłości tkanek, infekcji bakteryjnej, niektórych reakcji immunologicznych lub zadziałania wysokich, rzadziej niskich temperatur dochodzi w bardzo krótkim okresie (sekundy, minuty) do rozwoju ostrego procesu zapalnego, który schematycznie pokazano na ryc.1.

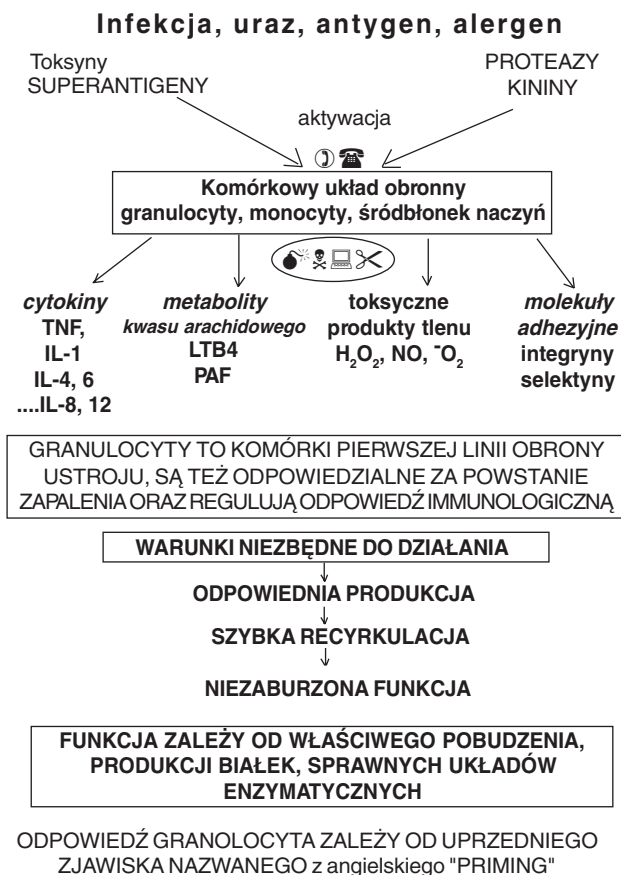
Szczególnie silnym czynnikiem działającym prozapalnie jest uraz wiodący do uszkodzenia tkanek. Następuje wówczas uruchomienie poprzez czynnik kontaktu procesów krzepnięcia i kininogenezy, a także aktywacja na drodze alternatywnej układu dopełniacza. Reakcje te są bezpośrednio odpowiedzialne za aktywację kininogenezy i uwalnianie kinin oraz produktów degradacji fibryny, z komórek tucznych uwalniana jest histamina. Układ dopełniacza indukuje produkcję przez granulocyty i makrofagi szeregu mediatorów takich jak: metabolity kwasu arachidonowego - leukotrien B4 (LTB4) i czynnik aktywujący płytki (PAF) o niezwykle silnym działaniu na naczynia krwionośne, powodując



Ryc. 1. Mediatorzy peptydowe wczesnych faz zapalenia ostrego

ich rozszerzenie i wzrost przepuszczalności. LTB4 i PAF, pobudzają granulocyty i makrofagi, nasilają ich metabolizm i pobudzają produkcję szeregu cytokin o działaniu prozapalnym oraz uwalnianie z tych komórek enzymów proteolitycznych takich jak: kolagenaz, elastaz i innych proteaz. Tak wytworzone mediatorzy bardzo silnie działają na komórki śródbłonna naczyń krwionośnych powodując zjawienie się cząstek adhezyjnych odpowiedzialnych za pobudzenie przylegania granulocytów i limfocytów, a następnie wychodzenia ich poza obręb naczyń [2]. Uwolnione enzymy proteolityczne odpowiedzialne są za pobudzanie kininogenezy, krzepnięcia oraz za degradację substancji międzykomórkowych śródbłonna naczyń i wzrost jego przepuszczalności. Uważa się nawet, że właśnie dzięki enzymom proteolitycznym powstają "okna", przez które

przechodzą do przestrzeni pozanaczyniowych komórki żerne [3], a także równocześnie z nimi np. znajdujące się w krążeniu komórki nowotworowe, które w ten sposób przechodzą do tkanek dając początek przerzutom. Uszkodzenie tkanki łącznej w obrębie narządów jest także następstwem działania wspomnianych powyżej enzymów. Schematycznie procesy te zestawiono na ryc.2. Aktywacja proteaz ma szczególne znaczenie w patogenezie m.in. rozedmy płuc, wówczas to, przewlekłe procesy zapalne doprowadzają przy wrodzonych niedoborach antytrypsyny do zniszczenia elementów elastycznych ścian pęcherzyków płucnych przez proteazy pochodzące z naciekających komórek żernych [4]. Proteazy wywierają także bezpośrednie i pośrednie działanie pobudzające na limfocyty, zaliczono je więc do słabych mitogenów, które działają głównie na limfocyty B i mogą nasilać przebieg reakcji swoistych, na przykład w węzłach chłonnych okołounękowych. Ostatnio wykazano, że elastaza granulocytarna zwiększa na poziomie transkrypcyjnym zawartość mRNA dla inhibitora elastazy w komórkach nabłonka ludzkiego drzewa oskrzelowego [4, 5] jest to przykład indukowania w przebiegu lokalnego procesu zapalnego swoiście działających inhibitorów proteaz, a tym samym uruchomienia korzystnych dla organizmu procesów hamowania.



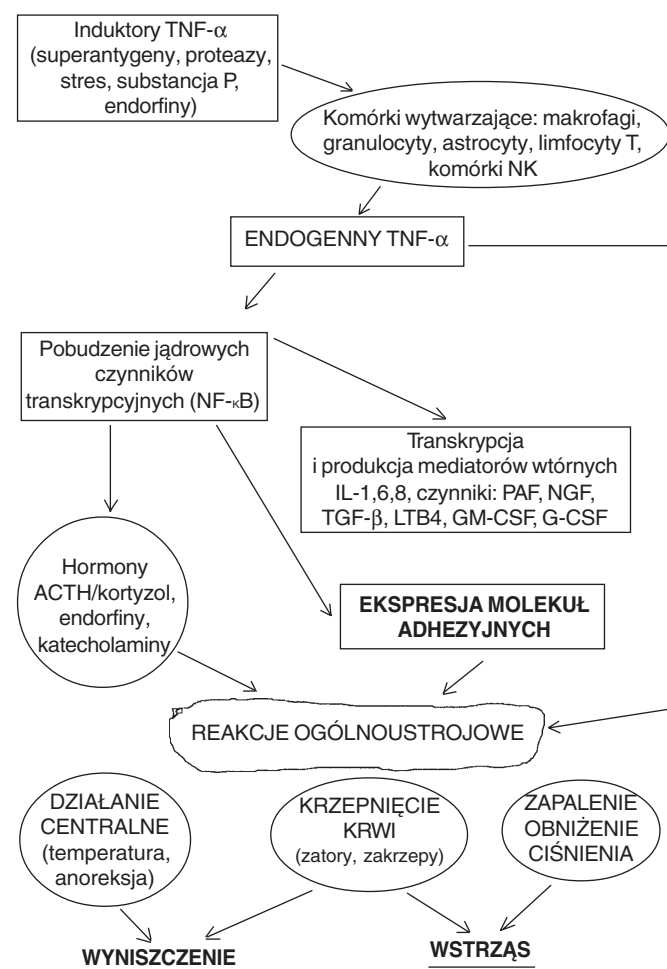
Ryc. 2. Odpowiedź komórkowego układu obronnego na stimulatory.

Niezwykle istotną kwestią dla przeżycia gatunku jest odpowiedź ustroju na infekcje bakteryjne, z tych zapewne względów mechanizmy odpowiedzialne za nią należą do filogenetycznie najstarszych. Organizmy wyposażone zostały w narządy szybkiego rozpoznawania i reakcji na bakterie i czynniki przez nie wydzielane, zaś zapis genetyczny tych struktur zawarty jest w protookogenach o konserwatywnej budowie, podobnej u organizmów znajdujących się na różnych szczeblach rozwoju gatunkowego. Z tych właśnie względów do szybkiej reakcji na toksyny lub antygeny bakteryjne nie jest potrzebne uprzednie uczulenie. Zarówno komórki żerne, jak i komórki odpowiedzi immunologicznej posiadają odpowiednie receptory rozpoznające składowe zarówno ściany bakteryjnej, jak i endotoksyn [6, 7]. Dlatego tym czynnikiem bakteryjnym nadano nazwę superantygenów, bowiem rozpoznawane są one bez uprzedniego uczulenia przez znacznie większą ilość komórek w porównaniu do antygenów a klasycznej odpowiedzi immunologicznej. I tak na przykład u osobnika uczulonego, antygen rozpoznaje zaledwie kilka procent (ok. 3%) limfocytów krwi obwodowej, zaś superantygen jakim jest wspomniana już endotoksyna bakteryjna, precyzyjnie "widzi" ponad 30% głównie limfocytów T ze swoistym receptorem T, który składa się z dwóch łańcuchów α i β oraz bez mała wszystkie komórki fagocytujące poprzez ich receptory integrynowe. Superantygen wiąże się z podjednostką β zarówno receptora T jak i integryny [1]. Powoduje to powstawanie intensywnego pobudzenia z wydzielaniem całego szeregu aktywnych molekuł.

Opisano liczne mechanizmy rozpoznania i reakcji na lipopolisacharydy bakteryjne (LPS) bakterii gram ujemnych, które uzależnione są od rozpoznania i dróg przewodzenia sygnału pobudzenia. Wykazano, że molekula CD14 na monocytach, makrofagach i aktywowanych granulocytach jest receptorem dla kompleksu LPS/białko wiążące LPS i może tworzyć połączenia z kinazami białkowymi i fosfatydyloinozytolem, który jest zdolny przekazać sygnał pobudzenia wywołujący reakcję komórki [8]. Drugim miejscem rozpoznania LPS są kompleksy CD11b/CD18, które wiążą fragment peptydu Arg-Gly-Asp- [9]. LPS indukuje uwolnienie jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF- κ B) z jego połączenia z inhibitorem w cytozolu komórki, ten zaś uruchamia produkcję m.in. czynnika martwicy guzów (TNF- α i β) i interleukiny 1 (IL-1). Tym samym rozpoczyna się zasadniczy ciąg zdarzeń odpowiedzialnych za kolejne etapy zapalenia, w którym zasadniczą rolę pełni TNF- α . Jest to molekula o plejotropowym działaniu i auto-regulacyjnych właściwościach. Gen kodujący TNF znajduje się na chromosomie 6 w obrębie genów III klasy układu HLA i z tych zapewne względów bierze udział w chorobach zależnych od układu HLA (sprzężonych).

W bezpośredniej bliskości znajduje się gen dla limfotoksyny lub TNF- β . Obydwa geny są prawdopodobnie wynikiem duplikacji genu pierwotnego [11, 12]. W pobliżu genu dla TNF kodowane są składowe dopełniacza, HSP70 i 21 hydroksylaza steroidów nadnerczowych [11]. Geny III klasy układu HLA są pomiędzy I i II klasą, ale geny dla TNF w regulacji ekspresji są całkowicie niezależne od układu HLA, stąd znaczenie takiej ich lokalizacji pozostaje w sferze przypuszczeń [11]. Działanie TNF- α na odpowiednie receptory komórek docelowych zależy prawdopodobnie od fragmentów N-terminalnych molekuly [13, 14]. Plejotropowe właściwości biologiczne tej cytokiny zestawiono na ryc.3. Szczególnego podkreślenia wymagają pokazane na schemacie jej zdolności do pobudzania transkrypcji szeregu biologicznie ważnych mediatorów.

Łącznie z TNF- α wytwarzana jest interleukina I (IL1), która występuje pod dwiema postaciami: α i β kodowanymi przez dwa odrębne geny znajdujące się na ramieniu długim chromosomu 2. Mają one znaczne podobieństwo na poziomie nukleotydowym i peptydowym, obydwie formy działają na ten sam receptor



Ryc. 3. Indukcja TNF- α , następstwa miejscowe i ogólnoustrojowe.

i wywołują podobne następstwa. W komórkach wytwarzających IL-1 znajdują się zazwyczaj obydwie geny, natomiast ich ekspresja może być różna. Wiele komórek po zadziałaniu czynnika stymulującego wytwarza IL-1, należą do nich: monocyty/makrofagi, limfocyty T, granulocyty (łącznie z IL-1 uwalniany jest z tych ostatnich swoisty inhibitor), keratynocyty, astrocyty, komórki śródbłonna, komórki Langerhansa, komórki mięśni gładkich. Geny IL-1 aktywuje szereg endogennych i egzogennych czynników, jak: składowe dopełniacza, TNF- α , TGF- β , IL-1, a także kompleksy antygen-przeciwciało, moczany, uwolnione w następstwie urazu proteazy komórkowe, produkty bakteryjne egzotoksyny bakteryjne, hemaglutyniny wirusowe. Po zadziałaniu czynnika stymulującego transkrypcję powstają propeptydy IL-1, które po wyjściu z komórki produkującej, uczynniane są przez proteazy do pełni aktywnej molekuly IL-1 o c.c. 17,5 kD. IL-1 znajduje się także w tkankach prawidłowych, takich jak: skóra, mózg, spełniać też ma pewną rolę w przebiegu cyklu menstruacyjnego. IL-1 odpowiedzialna jest za wiele fizjologicznych i patologicznych zjawisk, działanie jej na komórki efektorowe zachodzi za pośrednictwem dwu rodzajów receptorów, jeden o c.c. 80 kD znajduje się na limfocytach T, fibroblastach i innych komórkach tkanki łącznej, drugi mniejszy na limfocytach B i innych komórkach. IL-1 indukuje ekspresję specyficznych genów w komórkach docelowych poprzez uczynnienie odpowiednich czynników transkrypcyjnych [15, 16, 17]. W ten sposób w bardzo małych stężeniach pobudza wydzielanie IL-2, syntezę receptora dla IL-2, wydzielanie kolagenazy. IL-1 jest niezbędna do indukcji odpowiedzi immunologicznej. Na komórki docelowe działa poprzez receptor sprzężony z białkiem G, pobudza fibroblasty do wytwarzania małowcząsteczkowych HSP, jest kostymulatorem dla TGF i PDGF, które są głównymi czynnikami pobudzającymi wzrost fibroblastów i syntezę kolagenu, stymuluje hepatocyty do wytwarzania białek ostrej fazy, na podwzgórze działa jako pyrogen, powoduje uwolnienie neuromediatorów. Ponadto IL-1 uruchamia uwalnianie granulocytów ze szpiku kostnego, pobudza ich metabolizm i wydzielanie szeregu substancji, takich jak: enzymy proteolityczne, IL-1, TNF, wolne rodniki i nadtlenki. IL-1, wzmacnia na komórkach śródbłonna ekspresję molekul odpowiedzialnych za adhezję ELAM, ICAM. IL-1 powoduje także, produkcję i wydzielanie szeregu cytokin, jak IL-2, 4, 5 i 6, które łącznie pobudzają limfocyty B do produkcji i wydzielania immunoglobulin. Wydzielanie IL-1 stymuluje także histamina [17].

Szczególnie IL-6 uważana jest za jeden z głównych mediatorów zapalenia i poza makrofagami wydziela ją szereg innych komórek [16]. Interleukina 6 jest

wielofunkcyjną limfokina, którą wytwarzają monocyty, makrofagi, fibroblasty, komórki śródbłonna, keratynocyty, limfocyty T, a także niektóre komórki nowotworowe. Transkrypcję wzbudzają te same czynniki, które indukują produkcję i wydzielanie IL-1 lub TNF- α . IL-6 jest więc wydzielana łącznie z innymi cytokinami w sposób skoordynowany, ma to miejsce w przebiegu infekcji bakteryjnych, po zadziałaniu endotoksyn bakteryjnych, leukotrienu LTB₄, a ponad to każda z trzech wymienionych cytokin może pobudzać produkcję pozostałych dwóch. Na komórki docelowe IL-6 oddziałuje poprzez swoiste receptory, które nie reagują krzyżowo z innymi cytokinami, a znajdują się na komórkach odpowiedzi immunologicznej, hepatocytach, fibroblastach. Geny dla ludzkiej IL-6 zmapowane zostały na chromosomie 7 i 5, nietranskrybowany fragment genu jest identyczny z funkcjonalnie podobnym fragmentem mRNA dla limfokin, cytokin i protoonkogenów. Zidentyfikowano dwa białka w cytoplazmie wielu komórek, które powodują ekspresję IL-6 mRNA, nazwano je TNF-IL-6 lub też jądrowym czynnikiem transkrypcyjnym dla IL-6. Obecnie wiadomo, że do regionów regulacyjnych genów dla cytokin jak: TNF, IL-6, β -IFN, TIL-2 lub genów I i II klasy układu HLA oraz szeregu genów kodujących białka ostrej fazy przyłącza się kompleks NF- κ B i reguluje transkrypcję wymienionych powyżej czynników. NF- κ B należy do rodziny kappa immunoglobulin, składa się z dwóch podjednostek I κ B i NF- κ B, jego budowa ma duże podobieństwo do protoonkogeny c-rel, znajduje się w cytozolu w kompleksie z inhibitorem I κ B. Po zadziałaniu stymulatora następuje dysocjacja inhibitora i NF- κ B wędruje do jądra komórkowego, gdzie powoduje uruchomienie transkrypcji. Glikokortykoidy, które hamują wytwarzanie IL-6, działanie swoje wywierają na poziomie transkrypcyjnym. Czynnikiem indukującym transkrypcję IL-6 zwany NF-IL-6 mRNA jest wytwarzany w dużej ilości w następstwie działania LPS, IL-1 i TNF, które indukują go głównie w płucach, wątrobie i nerkach, zaś stymulujące działanie IL-6 przejawia się w wątrobie, gdzie IL-6 jest głównym stymulatorem wytwarzania białek ostrej fazy, których poziom narasta w przebiegu zapalenia niezależnie od jego patogenezы.

Białka ostrej fazy zjawiają się bardzo wcześnie w czasie rozwoju gatunkowego i wiele z nich działa jako antyproteazy, opsoniny, czynniki krzepnięcia (fibrynogen) lub gojenia się ran. Obecnie wiadomo, że produkcję białek ostrej fazy wywołać mogą następujące cytokiny: IL-6, IL-1, TNF, interferon- γ (IFN- γ), czynnik transformujący (TGF- α). Najsilniejsze działanie wywiera IL-6, która jako stymulator białek ostrej fazy działa synergicznie z glikokortykosteroidami, które z jednej strony zwiększają zawartość receptorów na hepatocytach,

z drugiej hamują wytwarzanie IL-6 przez monocyty. Wzmoczone wytwarzanie IL-6 stwierdzono w przebiegu infekcji wirusowych, ostrych i przewlekłych zapaleń, niektórych nowotworów, chorób autoimmunizacyjnych [7]. Transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) ma kilka isoform kodowanych na różnych chromosomach, jest peptydem o dwufunkcyjnej naturze silnych właściwościach prozapalnych oraz immunosupresyjnych. Naturalnym źródłem TGF są płytki krwi, w krążeniu znajduje się w postaci nieaktywnego kompleksu połączony niekowalencyjnie z glikozylowaną glikoproteina i białkiem łączącym. Półokres trwania w krążeniu tego kompleksu wynosi 90 min, postać aktywna jest eliminowana w czasie kilku minut. Kompleks ten może wiązać się do komórek śródbłonna, aktywacja następuje po zadziałaniu proteaz, w tym także plazminy i katepsyn. Powoduje chemotaksję granulocytów i makrofagów, ekspresję integryn, pobudza fagocytozę i wydzielanie enzymów proteolitycznych i cytokin jak IL-1, TNF, IL-6. Pierwotnie uważano, że TGF- β jest immunosupresorem. Obecnie wiemy, że przyspiesza tworzenie komórek wspomagających TH1, ma właściwości kostymulujące na limfocyty T poprzez kompleks TCR/CD3. Podawany przewlekle do krążenia działa immunosupresyjnie hamując ekspresję receptorów dla IL-1, wzmacnia wzrost limfocytów CD8, a hamuje funkcje limfocytów CD4, hamuje proliferację limfocytów B i wydzielanie immunoglobulin, zwiększa podatność ustroju na infekcje. Tak więc natychmiastowe wydzielanie TGF- β po zadziałaniu urazu, czy w następstwie reakcji immunologicznych wywiera silne bezpośrednie i pośrednie działanie prozapalne oraz immunosupresyjne działania ogólnoustrojowe. TGF- β jest chemotaktyczny dla fibroblastów, wzmacnia syntezę kolagenu i fibrynogeny, pobudza osteoklasty, hamuje wzrost komórek nabłonkowych, śródbłonna, mięśni gładkich, limfocytów, hamuje komórki hemopoetyczne, reakcje limfocytów na allantygeny. Podany in vivo przyspiesza gojenie się ran oraz angiogenezę [18, 19].

W miejscowych reakcjach zapalnych uczestniczą inne czynniki wzrostu wydzielane przez komórki, biorące udział w przebiegu zapalenia jak płytkowo-pochodny czynnik wzrostu (PDGF), czynnik wzrostu nabłonka i czynnik wzrostu fibroblastów (EGF, FGF), które pobudzają wzrost fibroblastów, działają na nie chemotaktycznie, stymulują osteoklasty, a ponadto specyficznie EGF pobudza wzrost komórek nabłonkowych i śródbłonkowych, FGF stymuluje fibroblasty. Obecnie prowadzone są intensywne badania nad całą rodziną niskocząsteczkowych cytokin zapalnych, które udało się wyosobnić i sklonować. Fizjologicznie biorą one udział w procesach reparacyjnych, działają chemotaktycznie na granulocyty i makrofagi. Uzyskanie

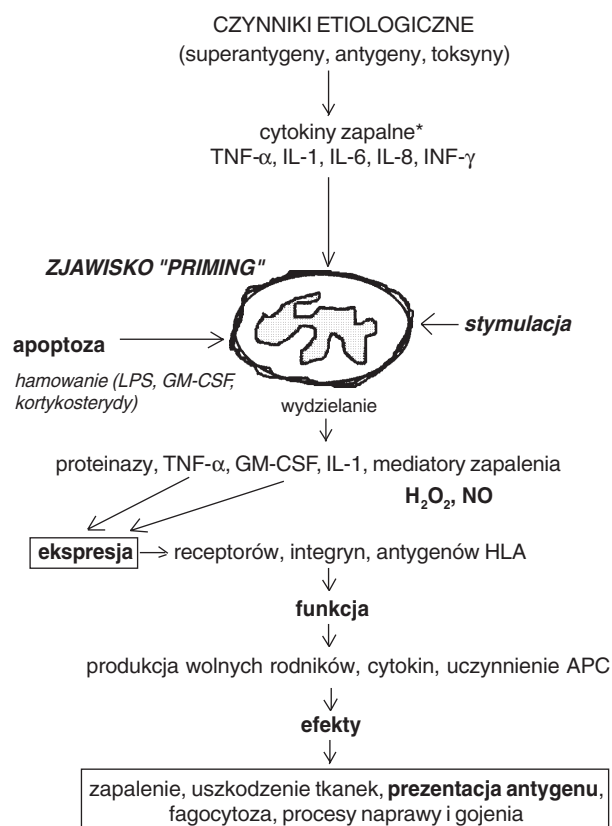
ich w dużych ilościach metodami rekombinacyjnymi może zaowocować rezultatami nigdy w przyrodzie nie występującymi [20, 21].

Odrębnego omówienia przy analizie reakcji ustroju na bodźce zapalnotwórcze wymaga udział centralnego układu nerwowego. W przypadku urazu bólu, który powstaje w następstwie zadziaływania na receptory nocyceptywne czynników mechanicznych lub swoistych stymulatorów jak: kininy czy leukotrieny poprzez drogi dośrodkowe i korę mózgową pobudza ośrodki podwzgórzowe do wytwarzania hormonów peptydowych odpowiedzialnych za uwalnianie hormonów tropowych przysadki (CRF). Niektóre swoiste neuromediatory mogą pobudzać krwinki białe. Istnieją także oddziaływania odwrotne; cytokiny i limfokiny produkowane przez limfocyty bezpośrednio pobudzają podwzgórze. Należą do nich wytwarzane przez makrofagi i limfocyty IL-1, IL-6 i TNF- α . Równoczesne pobudzenie układu adrenergicznego powoduje uwalnianie neuropeptydów Y i P, te zaś poprzez N-terminalny fragment ich molekuly uczynniają komórki tłuszczne do wydzielania histaminy i produkcji leukotrienów. Tym samym nasilają proces zapalny w sposób niezależny od egzogennych patogenów [22, 23, 24]. Podkreślić należy, że uwalnianie histaminy w reakcjach immunologicznych jest bardzo ściśle uzależnione od jonów wapnia, nie obserwuje się natomiast takiej zależności przy wydzielaniu neurogennym, co może sugerować inną drogę pobudzenia komórki. W ziarnistościach wydzielniczych neuronów czuciowych znajduje się somatostatyna i substancja P, uwalnianie ich następuje po pobudzeniu aksonów, wywierają one przeciwstawne oddziaływania.

Substancja P wzmacnia przepuszczalność naczyń krwionośnych, pobudza proliferację limfocytów, nasila syntezę immunoglobulin, poprzez specyficzne receptory pobudza granulocyty i makrofagi do produkcji i wydzielania przez nie cytokin, enzymów i innych substancji, działa chemotaktycznie. Somatostatyna znosi te wszystkie efekty oddziaływań substancji P, działa dokładnie przeciwstawnie [23, 24].

Równolegle uczynniony zostaje układ przysadkowo-nadnerczowy, co powoduje, że wraz z ACTH wytwarzane są działające analgetycznie endorfiny i enkefalin [21], następuje wzrost wytwarzania działających przeciwzapalnie i immunosupresyjnie kortykoidów, których mechanizm działania sprowadza się między innymi do hamowania wytwarzania leukotrienów, jak i hamowania indukcji genu kolagenazy i obniżenia jej produkcji. Obserwuje się także obniżenie wytwarzania steroidów płciowych. Jest też wyraźna współzależność pomiędzy zapaleniem, a funkcjami centralnego układu nerwowego i gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Szczególną rolę w procesach zapalnych, głównie w ich ostrej fazie, spełniają granulocyty, które w następstwie pobudzenia odpowiedzialne są za szereg zjawisk regulacyjnych i patologicznych. Schematycznie zestawiono je na ryc.4, którą opracowano w oparciu o publikacje [25, 26, 27, 28].



Ryc. 4. Następstwa pobudzenia granulocytów w procesie zapalenia.

Niektóre mediatory humoralne zapalenia zestawiono poniżej:

Rodzaj molekuly	Komórki wydzielające	Narządy docelowe
IL-1, TNF- α ,	granulocyty, makrofagi, limfocyty	śródbłonek naczyń, wątroba, układ immunologiczny, mózg
IL-6	limfocyty, makrofagi, granulocyty	komórki szpiku, wątroba
Proteazy	granulocyty, makrofagi	uszkodzenie ścianek naczyń krwionośnych
Wolne rodniki	granulocyty, makrofagi	uszkodzenie białek, komórek, działanie bakteriobójcze tlenu
Tlenki azotu	makrofagi, granulocyty, endotelium, hepatocyty	działanie cytotoksyczne i bakteriobójcze
G-CSF i GM-CSF	makrofagi, granulocyty	szpik kostny
Erytropoetyna	makrofagi	szpik kostny

Piśmiennictwo

1. Ron Y.: Ontogeny and differentiation of B lymphocytes. w Immunology and Inflammation. eds Sigal Z.H., Ron Y., McGraw-Hill, San Francisco 1993: 125-126.
2. Springer T.A.: Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu.Rev.Physiol.* 1995, 57: 827-72.
3. Hellewell P.G.: Cell adhesion molecules and potential for pharmacological intervention in lung inflammation. *Pulmon. Pharmacol.* 1993, 6: 109-118.
4. Abbinante-Nissen J.M., Simpson L.G., Leikauf G.D.: Neutrophil elastase increases secretory leukocyte protease inhibitor transcript levels in airway of epithelial cells. *Am.Physiol.Soc.*, 1993: L286-L292.
5. Kimura Y., Yokoi-Hayashi K.: Polymorphonuclear leukocyte lysosomal proteases, cathepsins B and D affect the fibrinolytic system in human umbilical vein endothelial cells. *Bioch. Biophys.Acta*, 1996, 1310: 1-4.
6. Tanamoto K.: Chemically detoxified lipid A precursor derivatives antagonize the TNF- α inducing action of LPS in both murine macrophages and a human macrophage cell line. *J. Immunol.* 1995, 155: 5391-5396.
7. Laskin D.L., Pendino K.J.: Macrophages and inflammatory mediators in tissue injury. *Annu.Rev.Pharmacol.*, 1995, 35: 655-77.
8. Theofan G., Horwitz A.H., Williams R.E. Liu P., Chan I., Birr C., Carrol S.F., Meszaros K., Parent J.B., Kasler H., Aberle S., Trown P.W., Gazzano-Santoro H.: An amino-terminal fragment of human lipopolysaccharide-binding protein retains lipid a binding but not CD14-stimulatory activity. *J.Immunol.*, 1994, 152: 3623-29
9. Wright S., Ramos R.A., Hermanowski-Vostka A., Rockwell P., Detmers A.P.: Activation of the adhesive capacity of CR3 on neutrophils by endotoxin: dependence on lipopolysaccharide binding protein and CD14. *J.Exp.Med.* 1991, 173: 1281-6
10. Liles W.C., Van Voorbis W.C.: Review: Nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *J.Infect.Dis.*, 1995, 172: 1573-80.
11. Vassalli P.: The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu. Rev.Immunol.*, 1992, 10: 411-452.
12. Zeman K., Paleolog E., Tchórzewski H., Szymańska B.: Comparison of the functional activities of two different preparations of human recombinant tumor necrosis factor alpha. *Arch. Immunol.Ther.Exp.*, 1993, 41: 159-164.
13. Tchórzewski, K. Zeman, J. Kantorski, E. Paleolog, M. Kahan, M. Feldmann, M. Kwinkowski, P. Guga, B. Szymańska, P. Parniewski, A. Wilk, J.Jarosz: The effect of tumor necrosis factor- α (TNF- α) muteins on human neutrophils in vitro. *Med. Inflam.*, 1993, 2: 41-48.
14. Tchórzewski H., Zeman K., Paleolog E., Brennan F., Feldmann M., Kahan M., Guga P., Kwinkowski M., Szymańska B., Jarosz J., Parniewski P., Kocur E.: The effects of tumor necrosis factor (TNF) derivatives on TNF receptors. *Cytokine*, 1993, 5: 125-132.
15. Springer T.A.: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell*, 1994, 76: 301- 314.
16. Birkedal-Hansen H.: Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J.Periodont.Res.* 1993, 28: 500-510.
17. Takizawa H., Ohtoshi T., Kikutani T., Okazaki H., Akiyama N., Sato M., Shoji S., Ito K.: Histamine activates bronchial epithelial cells to release inflammatory cytokines in vitro. *Int.Arch.Allergy Immunol.*, 1995, 108: 260-267.
18. Wahl S.M.: Transforming growth factor β : the good, the bad, and the ugly. *J.Exp.Med.*, 1994, 180: 1587-1590.
19. Wahl S.M.: Transforming growth factor beta (TGF- β) in inflammation: a cause and a cure. *J.Clin.Immunol.*, 1992, 12: 61-74.
20. Gryglewski R.J.: The role of oxygen free radicals in the destruction of endothelium- derived relaxing factor (EDRF). *Agents and Actions*, 1987, 22: 3-4.
21. Lazarus S.C., Borson D.B., Gold W.M., Nadel J.A.: Inflammatory mediators, tachykinins and enkephalinase in airways. *Int. Archs.Allergy Appl.Immun.* 1987, 82: 372-376.
22. Ottaway C.A., Husband A.J.: The influence of neuroendocrine pathways on lymphocyte migration. *Immunol.Today*, 1994, 15: 511-523.
23. Partsch G., Matucci-Cerinic M.: Effect of substance P and somatostatin on migration of polymorphonuclear (PMN) cells in vitro. *Inflammation*, 1992, 16: 539-547.
24. Joos G.F., Germonpre P.R., Pauwels R.A.: Neurogenic inflammation in human airways: is it important? *Thorax*, 1995, 50: 217-219.
25. Chang H.R., Vesin C., Grau G.E., Pointaire P., Arsenijevic D., Strath M., Pechere J.C., Piguet P.F.: Respective role of polymorphonuclear leukocytes and their integrins (CD-11/18) in the local or systemic toxicity of lipopolysaccharide. *J.Leukoc. Biol.*, 1993, 53: 636-639.
26. Miller R.A., Britigant B.E.: The formation and biologic significance of phagocyte-derived oxidants. *J.Investig.Med.*, 1995, 43: 39-49.
27. Baj Z., Kowalski J., Kantorski J., Pokoca L., Kośmider M., Pawlicki L., Tchórzewski H.: The effect of short-term myocardial ischemia on the expression of adhesion molecules and the oxidative burst of coronary sinus blood neutrophils. *Atherosclerosis*, 1994, 106: 159-168.
28. Bargatze R.F., Kurk S., Butcher E.C., Jutila M.A.: Neutrophils roll on adherent neutrophils bound to cytokine-induced endothelial cells via L-selection on the rolling cells. *J.Exp.Med.* 1994, 180: 1785-92.