

# Współzależność działania neutrofilii, makrofagów i fibrocytów w uszkodzającym i naprawczym zapaleniu. Część II. Rola komórek zapalnych w procesach gojenia oraz w uszkodzeniach tkanek i narządów

---

Joanna Wessely-Szponder, Joanna Michalska, Ryszard Bobowiec

z Zakładu Patofizjologii Katedry Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Zapalenie w założeniu jest odpowiedzią obronną organizmu. Jednak niekontrolowany proces zapalny skutkuje szeregiem zaburzeń, w tym chorób sercowo-naczyniowych, metabolicznych i klasycznych zapalnych, jak w przypadku zapalenia stawów i chorób przyzębia oraz chorób nowotworowych. W procesie wygaszania zapalenia istotną rolę odgrywają mediatory SPM (specialized pro-resolving mediators), do których zalicza się lipoksyny, resolwiny, protektyny i marezyny. Ograniczają one dalszą rekrutację neutrofilii do miejsca uszkodzenia, zwiększają aktywność fagocytarną makrofagów i nasilają apoptozę neutrofilii. Wykryto, że apoptotyczne neutrofile przekierowują makrofagi z fenotypu M1 do fenotypu przeciwzapalnego i ograniczającego (1).

Neutrofile przestały być uważane za komórki jednofunkcyjne, których rolą jest dotarcie do miejsca uszkodzenia, zniszczenie i usunięcie czynnika zakaźnego. Obecnie podkreśla się ich wielokierunkowe działanie immunomodulujące, szczególnie przez apoptozę, która dostarcza potężnego sygnału przeciwzapalnego. Szczegółowo zbadana została rola apoptotycznych neutrofilii w sygnalizacji przeciwzapalnej w interakcji z makrofagami, podczas której profil makrofagów zmienia się z prozapalnego na przeciwzapalny. Wynikająca z tego supresja mediatorów, takich jak TNF, IL-8 i nasilające się sprzężenie zwrotne związane z mediatorami przeciwzapalnymi, włączając w to TGF  $\beta$ , IL-10 i resolwiny, są kluczowe w regulacji mikrośrodowiska w kierunku zapewniającym skuteczną naprawę tkanek. Potencjał

## Interactions between neutrophils, macrophages and fibrocytes in the injurious and reparative inflammation.

### Part II. The role of inflammatory cells in tissue repair and injury

Wessely-Szponder J., Michalska J., Bobowiec R., Department of Pathophysiology, Chair of Preclinical Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This article aimed to describe the roles of neutrophils in the inflammation. Moreover, interactions with other inflammatory cells were highlighted in relation to injurious and reparative inflammation. The detrimental role of destructive, uncontrolled inflammation in pathogenesis of some conditions has been presented. Macrophages play a central function in the inflammation and host innate defense against microbes. They also participate in the resolution of inflammation by producing anti-inflammatory cytokines and chemokines. The products of neutrophils degranulation, as the factor for monocyte/macrophage transformation and for polarization of macrophage to distinct phenotype, were presented. Also, the role of antimicrobial neutrophil products and neutrophil NET formation during bacterial killing have been described. In this review, interactions between neutrophils and monocytes/macrophages during inflammatory response, were discussed. Those enable the host to effectively eliminate pathogens but may be also detrimental to the host, if not tightly regulated and controlled.

**Keywords:** neutrophil, macrophage, repair, inflammation, NET.

neutrofile do wywierania kontroli nad zapalnymi funkcjami makrofagów w sposób niezależny od apoptozy sugeruje unikalną relację, gdzie neutrofile sprawują kontrolę nad wieloma mechanizmami włączonymi w regulację przebiegu zapalenia (2).

Neutrofile stanowią jeden z głównych elementów odpowiedzi obronnej gospodarza, ale mogą być również odpowiedzialne za uszkodzenia tkanek w przebiegu wielu chorób, między innymi układu oddechowego, takich jak zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome, ARDS), przewlekłe zapalenie oskrzeli, astma, mukowiscydoza. Neutrofile powodują uszkodzenia przez liczne mechanizmy, co obejmuje nadmierne wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS) i azotu (RNI) oraz uwalnianie enzymów proteolitycznych. W przebiegu ARDS neutrofile przechodzą przez śródbłonek do przestrzeni pęcherzykowej, a ich nadmierna akumulacja i aktywacja pogłębia uszkodzenia płuc (3).

Za wiele uszkodzeń powodowanych przez neutrofile odpowiadają wydzielane z ich ziarnistości proteazy. Neutrofilowe proteazy serynowe są ekspresjonowane w fazie mielomonocytarnej rozwoju leukocytów, a później przechowywane jako aktywne enzymy w ziarnistościach pierwotnych neutrofile. Neutrofilowa elastaza jest proteazą serynową o masie cząsteczkowej 24-kDa, posiadającą reszty aminokwasowe His, Asp, Ser, które tworzą ładunek nukleofilny zdolny do odszczepienia wiązania peptydowego z substratu. Podczas aktywacji neutrofile uwalniają część swojej zawartości elastazy do przestrzeni pozanaczyniowej, gdzie osiąga ona wysokie stężenie, przeważając przejściowo nad działaniem inhibitorów. Substratami dla elastazy są elastyna, kolagen I-III i białka błonowe, ponadto czynniki krzepnięcia, fibronektyna, plazminogen, immunoglobuliny, składnik dopełniacza C5a. Z tych

względów elastaza uznana została za czynnik uszkadzający w neutrofilowej destrukcyjnej odpowiedzi przy ARDS. Ponadto jej działanie umożliwia przemieszczanie się leukocytów w przestrzeni pozakomórkowej (4). Elastaza odszczepia ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), pozwalając na przejście granulocytu przez śródbłonek naczyń do przestrzeni okołonaczyniowej. Brak tego enzymu upośledza ten proces, co powoduje przedłużający się kontakt pomiędzy neutrofilem i komórką śródbłonna, skutkując uszkodzeniem tkanek i zwiększoną przepuszczalnością. Elastaza jest więc niezbędna do opuszczenia przez neutrofile naczyń i jego przemieszczenia się do przestrzeni pęcherzykowej (4).

Aktywowane neutrofile uwalniają wiele kationowych polipeptydów o znanym działaniu przeciwbakteryjnym. Niektóre z tych peptydów dodatkowo są potencjalnymi aktywatorami dla otaczających komórek, dlatego nazywane są alarminami. Wśród nich laktoferyna (LF) należy do białek wiążących żelazo. Magazynowana jest ona w ziarnistościach wtórnych i wykazuje działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze, przy czym główne źródło LF stanowią neutrofile. Prawidłowy poziom LF we krwi u ludzi jest bardzo niski (ok. 0,5–1 µg/ml), ale w przebiegu zakażenia bakteryjnego może wzrosnąć do 200 µg/ml i więcej w ognisku zapalnym, podobnie wzrasta też w pozostałych płynach ustrojowych. Jest to białko o wielotorowym działaniu, nie tylko przeciwdrobnoustrojowym, ale również immunomodulującym. Laktoferyna działa przeciwzapalnie, przez wiązanie i neutralizację takich czynników prozapalnych, jak endotoksyny bakteryjne i receptor CD14. Ma też wpływ stymulujący na układ odporności wrodzonej przez aktywację neutrofile i makrofagów oraz na komórki prezentujące antygen (5). W naszych badaniach stwierdziliśmy, że w przebiegu *mastitis* u krów mlecznych poziom LF wzrastał do 0,74 ± 0,55 mg/ml, a w *metritis* do 0,34 ± 0,15 mg/ml, podczas gdy u bydła zdrowego osoczowy poziom LF kształtował się poniżej 0,1 mg/ml (6).

Kolejną grupą peptydów antybakteryjnych są katelicydiny. Należy do nich ludzka katelicydyna LL-37 uwalniana z neutrofilowych ziarnistości wtórnych, która oprócz działania przeciwdrobnoustrojowego promuje odpowiedź prozapalną przez aktywację monocytów, neutrofile i limfocytów T. Podwyższony poziom LL-37 obserwuje się w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (bronchoalveolar lavage, BAL) pacjentów chorych na AIDS. LL-37 podany do płuc mysich generuje wzrost MCP-1 i TNF z powodu aktywacji makrofagów i komórek nabłonka. Ponadto LL-37 tworzy kompleksy z DNA, jako potencjalny aktywator układu immunologicznego, nekrotyczne komórki w przebiegu ostrego uszkodzenia płuc (acute lung injury, ALI) stanowią potencjalne źródło tego DNA. LL-37 sam wykazuje cytotoksyczne i proapoptotyczne działanie na komórki śródbłonna i nabłonka, a hamuje apoptozę neutrofile, prowadząc do ich zwiększonej akumulacji w ognisku zapalnym. Stąd duże potencjalne znaczenie LL-37 w przebiegu ALI (7).

Z kolei profenina 1 i 2 (Pf 1 i 2) to katelicydiny wykryte w neutrofilach i tkance płucnej świń. Wykazują one działanie przeciwdrobnoustrojowe i immunomodulujące (8).

Przeprowadzone badania dowiodły, że profeniny oddziałują na neutrofile królicze w przebiegu implantacji biomateriału do ubytku kostnego. Wykazują efekty immunomodulujące, zwiększając aktywność neutrofilii, szczególnie uwalnianie elastazy. W badaniach własnych najwyższe wartości uzyskano po 24 h inkubacji przy zastosowaniu maksymalnego stężenia 20 µg/ml. Oznacza to, że na aktywność neutrofilową znacząco wpływa czas kontaktu z katelicydynami. Są one w odróżnieniu od wolnych rodników mediatorami długo utrzymującymi się w ognisku zapalnym i w gojących się ranach (9).

Defensyny z kolei występują w podwyższonym stężeniu w BAL w przebiegu ARDS w zależności od stopnia nasilenia objawów. Ponieważ neutrofile stanowią główne źródło defensyn, działają też jako efektor dla wytwarzania cytokin. Aktywują one makrofagi, aby indukować uwalnianie TNF i interferonu i promować zmianę ich fenotypu na prozapalny. W ALI  $\alpha$ -defensyny indukują również wytwarzanie przez komórki zapalne IL-8, silnego chemoatraktantu dla neutrofilii. Wywierają też działanie chemotaktyczne na niedojrzałe komórki dendrytyczne, limfocyty T i komórki tuczne (7, 10).

Azurocydyna (CAP37 lub HBP) jest magazynowana w neutrofilowych ziarnistościach wydzielniczych i pierwotnych. Uwalniana jest po adhezji neutrofilii i podczas opuszczania przez nie naczyń do przestrzeni pozanaczyniowej. Dodatni ładunek pozwala na unieruchomienie na śródbłonku, gdzie indukuje adhezję zapalnych monocytów i zmiany w przepuszczalności. Badania *in vivo* uszkodzeń płuc wywoływanych przez *S. pyogenes* udowodniły ważną rolę tego białka uwalnianego z ziarnistości neutrofilowych. Na znaczenie azurocydyny wskazuje także jej podwyższony osoczowy poziom w zaburzeniach prowadzących do ALI, takich jak ciężkie oparzenia i posocznica (7).

### Zjawisko wstecznej migracji neutrofilii

Zapalenie jest odpowiedzią organizmu na szereg ostrych uszkodzeń, takich jak uraz, ekspozycja na toksyny, uszkodzenia wynikające z ischemii/reperfuzji, jak również przewlekłych poważnych zaburzeń, jak miażdżycy czy nowotwory. Niezależnie od przyczyny mechanizm wygaszenia reakcji zapalnej jest podobny i składa się z szeregu skoordynowanych procesów niezbędnych dla zachowania homeostazy tkanek. W większości znanych sytuacji neutrofile, jako populacja komórek krótko żyjących po spełnieniu swojej funkcji eliminacji patogenu, ulegają apoptozie w ognisku zapalnym i są usuwane przez inne komórki o aktywności fagocytarnej. Powyższy mechanizm nie tylko zabezpiecza przed niechcianym oddziaływaniem, ale również, jak wspomniano wcześniej, dostarcza sygnałów do skutecznego zakończenia procesu zapalnego. Niedawno odkryto jednak, że pewne grupy neutrofilii mają potencjał do wstecznej migracji po spełnieniu swojej funkcji. Zjawisko to jest obecne w przebiegu sterylnego zapalenia. Wang i wsp. (11) udowodnili je na podstawie termicznego uszkodzenia na mysim modelu. Dla utrzymania homeostazy stare neutrofile wracają do szpiku kostnego lub płuc w celu bezpiecznej utylizacji. Jednakże badania wykazały, że wywołują one uszkodzenia

narządów i prowadzić mogą do uogólnionej odpowiedzi zapalnej, jak ma to miejsce w przebiegu ARDS po ciężkim urazie. Z powyższych względów odwrotna migracja uważana jest za zjawisko patologiczne, którego zahamowanie zmniejszy układowe zapalenie i poprawi przeżywalność m. in. w przewlekłych chorobach na tle autoimmunologicznym, takich jak toczeń układowy czy w chorobach nowotworowych. Istnieje wiele dowodów, że wsteczna migracja neutrofilii do płuc przyczynia się do powstawania tam przerzutów nowotworowych (12).

### Obwodowa aktywacja neutrofilii

Neutrofile w krążeniu pozostają zwykle w formie spoczynkowej, a ich potencjalnie szkodliwa zawartość pozostaje nieaktywna w ziarnistościach wewnątrzkomórkowych, co zabezpiecza przed przypadkowym uwolnieniem i uszkodzeniem tkanek, aż ulegną migracji i migracji do tkanek. Jednakże w pewnych specyficznych warunkach dysregulacji immunologicznej mogą ulec obwodowej aktywacji, tak jak ma to miejsce w przebiegu posocznicy, gdzie aktywowane neutrofile wykazują 10–20 razy większą odpowiedź po otrzymaniu kolejnej stymulacji w miejscu zapalenia. Podobnie ma to miejsce w przypadku ARDS, w obu przypadkach nadmierna aktywność neutrofilii przyczynia się do uszkodzeń tkanek i narządów (13).

### Uszkodzenia związane z mechanizmem ischemii i reperfuzji (I/R)

W przebiegu niedokrwienia i reperfuzji, szczególnie w mięśniu sercowym po długotrwałym niedokrwieniu i przywróceniu krążenia, aktywowane neutrofile wzmagają uszkodzenia tkanek za pośrednictwem wytwarzanych ROS, enzymów proteolitycznych i cytokin (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) oraz czynnika aktywującego płytki krwi (PAF). Wytwarzane mediatory powodują dalszy, znaczący wzrost napływu neutrofilii do miejsca niedokrwienia. Opisywane uszkodzenie tkanek zachodzi nie tylko w mięśniu sercowym, podobny mechanizm obserwowany jest w niedokrwionych nerkach i wątrobie. Drugim mechanizmem jest niemożliwość przywrócenia przepływu w naczyniach włosowatych blokowanych przez neutrofile. Uniemożliwia to reperfuzję tkanek, co prowadzi do martwicy i wzmoczonej odpowiedzi immunologicznej. Wytwarzane ROS, prozapalne cytokiny i chemokiny tworzą pętlę dodatniego sprzężenia zwrotnego do dalszego napływu i aktywacji kolejnych neutrofilii. Na koniec masywny napływ neutrofilii do przestrzeni pozanaczyniowej powoduje uszkodzenie bariery nabłonkowej i odpowiada za zespół uszkodzeń wielonarządowych (14).

### Astma koni

Astma ma charakter spontaniczny i jest powszechnie występującą chorobą dorosłych koni. Ze względu na podobieństwo zarówno w budowie anatomicznej płuc, jak i w przebiegu choroby, astma koni stanowi model doświadczalny do badania tej jednostki chorobowej u ludzi. W jej przebiegu dochodzi do skurczu oskrzeli,

gromadzenia śluzu i przebudowy dróg oddechowych, co prowadzi do duszności (15). W patogenезę tej jednostki zaangażowana jest neutrofilia dróg oddechowych, gdzie komórki te infiltrują płuca już w 5–6 godzinie po ekspozycji na antygen i poprzedzają rozwój obstrukcji dróg oddechowych. Wzrost liczby krążących neutrofilów był wyraźnie widoczny u astmatycznych koni, wskazując, że właśnie te komórki mogą się przyczynić do progresji choroby poprzez zwiększenie wytwarzania zewnątrzkomórkowej sieci neutrofilowej (neutrophils extracellular traps, NET; 16).

W przeciwdrobnoustrojowej i cytotoksycznej odpowiedzi na uszkodzenie lub zakażenie bierze udział nowo poznany mechanizm w postaci tworzenia zewnątrzkomórkowej sieci zbudowanej ze skondensowanej chromatyny i czynników bakteriobójczych, uwalnianych z ziarnistości neutrofilowych w toku procesu nazywanego NETozą. Uwalnianie to jest inicjowane przez szereg stymulatorów, takich jak ROS, bakterie, grzyby, wirusy, kompleksy antygen–przeciwciało, lipopolisacharydy (LPS) i może prowadzić do uszkodzeń tkanek, jeśli NET uwalniany jest w nadmiarze lub przez dłuższy okres czasu. NET jest powiązana z zapaleniem i stopniem nasilenia objawów przy takich chorobach obturacyjnych, jak astma, przyczyniając się do utraty drożności dróg doprowadzających powietrze, uszkodzeń naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych, uszkodzeń białek i macierzy pozakomórkowej (ECM; 15).

### Reakcja na ciało obce – odpowiedź na implanty

Monocyty i wywodzące się od nich makrofagi tkankowe są ważnymi elementami w procesach regeneracji, naprawy i remodelowania licznych tkanek. Jednak przedłużające się lub zbyt nasilone procesy zapalne, skutkujące nadmierną akumulacją i aktywnością makrofagów, przyczyniają się do destrukcji tkanek (17). Dwutorowe działanie makrofagów związane z odpowiedzią na bodźce napływające ze środowiska, skutkuje przekierowaniem makrofagów do subpopulacji albo pro- albo przeciwzapalnej (18, 19). Komórki te pełnią wiodącą rolę w odpowiedzi organizmu na implanty, wzbudzające „reakcję na ciało obce” (foreign body reaction, FBR).

Hussen i wsp. (2016) na przykładzie komórek izolowanych z krwi bydła, zwrócili uwagę, że produkty degranulacji neutrofilów wpływać mogą nie tylko na przekształcenie monocytów krążących we krwi do makrofagów, ale również na różnicowanie populacji makrofagów do subpopulacji o różnym fenotypie i funkcjach (20). Wcześniejsza praca (21) wykazała, że stymulacja neutrofilową katelicydyną LL-37 ludzkich makrofagów powoduje ich przekształcenie do fenotypu prozapalnego. Aby określić dalsze możliwe interakcje neutrofil-makrofa podjęto badania nad wpływem neutrofilowych peptydów przeciwdrobnoustrojowych na proces gojenia, ze szczególnym uwzględnieniem izolowanych z krwi monocytów i ich przyszłej modyfikacji do makrofagów. Celem eksperymentu była ocena wpływu króliczych katelicydyn neutrofilowych na polaryzację makrofagów. Badania te przeprowadzono w aspekcie odpowiedzi komórkowej na implantację biomateriału tytanowego do ubytku kostnego u królików.

Stwierdzono, że ekstrakt neutrofilowy zawierający mieszaninę peptydów przeciwdrobnoustrojowych wykazuje w warunkach *in vitro* na makrofagi zróżnicowane wielokierunkowe działanie, które może być rozpatrywane zarówno jako pro-, jak i przeciwzapalne. W fazie zapalnej procesu naprawczego wzrost wytwarzania ROS jest ważny w zwalczaniu zakażenia, podobnie jak pozostałe formy działania przeciwdrobnoustrojowego. Natomiast w późniejszych fazach wygaszenie reakcji zapalnej wpływa korzystnie na proces gojenia (22).

### Uszkodzenia narządów wywołane przez interakcje neutrofil/makrofa

W komunikacji neutrofil/makrofa szczególną rolę odgrywają wydzielane z błony komórkowej neutrofilu ektosomy o właściwościach przeciwzapalnych i immunosupresyjnych dla makrofagów i komórek dendrytycznych. Powyższa komunikacja zapobiegać ma nadmiernej aktywności makrofagów, prowadzącej do destrukcji tkanek i zwłóknienia. Jeśli ta samoograniczająca komunikacja zawodzi, co w warunkach *in vivo* jest powodowane przez szereg stymulatorów, rozwijać się mogą różne zaburzenia (23). Interakcje pomiędzy makrofagami a neutrofilami odgrywają istotną rolę w patogenезie wielu chorób u ludzi i zwierząt. W miażdżycy, chorobie cechującej się ciągłą akumulacją lipoprotein o niskiej gęstości (low density lipoprotein – LDL), zwłóknieniem i procesem zapalnym tocącym się w śródbłonku naczyń z neutrofilami uwalnianymi są białka ziarnistości, które następnie osadzają się wzdłuż ściany naczynia krwionośnego, biorąc udział w regulacji ekspresji cząsteczek adhezyjnych (cellular adhesion molecule, CAM). Następnie monocyty przemieszczają się do płytki miażdżycowej, różnicując się do fenotypu M1 makrofagów i rozpoczynają swoją funkcję żerną wobec LDL, co prowadzi do utworzenia komórek piankowatych. W blaszce miażdżycowej białka ziarnistości uwolnione z neutrofilów w zmienionej postaci oddziałują z LDL, co sprawia, że są bardziej rozpoznawalne dla makrofagów. Oprócz tego neutrofile mają zdolność do uwalniania NET, co stymuluje monocyty do uwalniania z nich CXCL1, w konsekwencji prowadząc do aktywacji pętli sprzężenia zwrotnego i zwiększonej migracji neutrofilów (24).

Oprócz układu naczyniowego, także nerki są wysoce podatne na uszkodzenia związane z oddziaływaniem między tymi dwoma typami komórek żernych. W kłębuszkowym zapaleniu nerek zmiany patologiczne dotyczą zarówno samych kłębuszków, jak i naczyń włosowatych nerek. Jak dowiedziono, w kilka godzin od uszkodzenia tego narządu napływ zapalnych monocytów/makrofagów i neutrofilów przyczynia się do wczesnej martwicy kanalikowej przez generowanie prozapalnych cytokin, mieloperoksydazy i NETs (25).

W jelitach makrofagi odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy, ponieważ działają jako pierwsza linia obrony przed patogenami (26). W odpowiedzi na czynnik uszkadzający dochodzi do aktywacji makrofagów tkankowych, co prowadzi do sekrecji cytokin, tj. IL-8, które stymulują rekrutację neutrofilów do jelita. Komórki te pochodzą z krwiobiegu, migrując przez śródbłonek do blaszki właściwej (27).



Stwierdzono, że neutrofile zarówno żywe, jak i apoptotyczne wpływają ograniczająco na aktywność makrofagów przez supresję czynnika transkrypcyjnego NFκB, co objawia się m. in. zmianą profilu uwalnianych cytokin i dotyczy zarówno klasycznie, jak i alternatywnie aktywowanych makrofagów. Stwierdzono, że odbywa się to za pośrednictwem blokady osi sygnalizacyjnej TAK1–IKKβ. Odbywająca się za pośrednictwem neutrofilii, regulacja okazała się być znaczącym elementem przy polaryzacji makrofagów z fenotypu zapalnego do naprawczego. W komunikacji tej biorą udział mikrocząstki w sposób niezależny od apoptozy.

Z powodu akumulacji dysfunkcyjnych makrofagów i wynikających z tego zaburzeń w wygasaniu reakcji zapalnej dysregulacja tej potężnej przeciwzapalnej sygnalizacji leży u podłoża szeregu chorób. Przedłużająca się nadmierna aktywacja NFκB w makrofagach obserwowana jest w wielu przewlekłych zaburzeniach, takich jak choroba obturacyjna płuc i ciężka postać astmy i prawdopodobnie to właśnie ona prowadzi do utraty kontroli nad procesem zapalnym. Kontrola nad procesami sygnalizacji wewnątrzkomórkowej umożliwia przywrócenie kontroli nad zapaleniem, usunięcie dysfunkcyjnych makrofagów, stworzenie mikrośrodowiska sprzyjającego wygaszaniu reakcji zapalnej, niezbędnego dla wygaszenia zapalenia i wszczęcia procesów naprawczych w tkankach.

## Piśmiennictwo

- Dalli J., Serhan C.N.: Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. *Blood*. 2012, **120**, 60–72.
- Marwick J.A., Mills R., Kay O., Kyriakos M., Jillian S., Rossi A.G., Dransfield I., Nikhil H.: Neutrophils induce macrophage anti-inflammatory reprogramming by suppressing NFκB activation. *Cell Death and Disease*. 2018, **9**, 665.
- Zhang H., Downey G.P., Suter P.M., Slutsky A.S., Ranieri V.M.: Conventional mechanical ventilation is associated with bronchoalveolar lavage-induced activation of polymorphonuclear leukocytes: a possible mechanism to explain the systemic consequences of ventilator-induced lung injury in patients with ARDS. *Anesthesiology*. 2002, **97**, 1426–33.
- Kaynar A.M., Houghton A.M., Lum E.H., Pitt B.R., Shapiro S.D.: Neutrophil elastase is needed for neutrophil emigration into lungs in ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008, **39**, 53–60.
- De la Rosa G., De Y., Tewary P., Varadhachary A., Oppenheim J.: Lactoferrin acts as an alarmin to promote the recruitment and activation of antigen-presenting cells and antigen-specific immune responses. *Immunology* 2008, **180**, 6868–6876.
- Bobowiec R., Wessely-Szponder J., Hola P.: Crosstalk between coagulation and inflammation in mastitis and metritis in dairy cows. *Acta Vet. Hung.* 2009, **57**, 283–293.
- Grommes J., Soehnlein O.: Contribution of Neutrophils to Acute Lung Injury. *MOLMED* 17 (3–4), 2011, 293–307.
- Sang Y., Blecha E.: Porcine host defense peptides: Expanding repertoire and functions. *Develop Comp Immunol*. 2009, **33**, 334–343.
- Wessely-Szponder J., Bobowiec R., Szponder T.: The influence of porcine prophenin on neutrophils isolated from rabbit blood during implantation of calcium sulphate graft material into bone tissue. *World Rabbit Sci* 2012, **20**, 193–172.
- Aarbiou J., Verhoosel R.M., van Wetering S, de Boer W. I., J. van Krieken H. J. M., Litvinov S.V., Rabe K. F., Hiemstra P. S.: Neutrophil Defensins Enhance Lung Epithelial Wound Closure and Mucin Gene Expression *In Vitro*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2004, **30**, 193–201.
- Wang J., Hossain M., Thanabalasuriar A., Gunzer M., Meininger C., Kubes P.: Visualizing the function and fate of neutrophils in sterile injury and repair. *Science* 2017, **358**, 111–116.
- Garner H., De Visser K.E.: Neutrophils take a round-trip. *Science* 2017, **358**, 6359, 42–43.
- Xiong L. P., Kubes P.: The neutrophil's role during health and disease. *Physiol Rev* 2019, **99**, 1223–1248.
- Schofield Z.V., Woodruff T. M., Halai R., Wu M. C.-L., Cooper M.A.: Neutrophils a key component of ischemia-reperfusion injury. *Shock* 2013, **40**, 463–470.
- Vargas A., Boivin R., Cano P., Murcia Y., Bazin I. and Lavoie J.P.: Neutrophil extracellular traps are downregulated by glucocorticosteroids in lungs in an equine model of asthma. *Resp. Res.* 2017, **18**, 207.
- Herteman N., Vargas A. & Lavoie J.P.: Characterization of Circulating Low-Density Neutrophils Intrinsic Properties in Healthy and Asthmatic Horses. *Sci Rep*. 2017 Aug 10;7(1):7743. doi: 10.1038/s41598-017-08089-5
- Agier J., Efenberger M., Brzezińska-Błaszczak E.: Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2015, **40**, 225–235.
- Novak M., Koh T.: Macrophage phenotypes during tissue repair. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, **93**, 875–881.
- Das A., Sinha M., Datta S., Abas M., Chaffee S., Sen C.K., Roy S.: Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *Am. J. Pathol.* 2015, **185**, 2596–2606.
- Hussen J., Koy M., Petzl W., Schubert H.-J.: Neutrophil degranulation differentially modulates phenotype and function of bovine monocyte subsets. *Innate Immunity* 2016, **22**, 124–137.
- Does A., Beekhuizen H., Ravensbergen B., Vos T., Ottenhoff T. H., Dissel J.T., Drijfhout J.W., Hiemstra P.S., Nibbering P.H.: LL-37 direct macrophage differentiation toward macrophages with proinflammatory signature. *J. Immunol.* 2010, **185**, 1442–1449
- Wessely - Szponder J., Szponder T., Bobowiec R.: Different activation of monocyte-derived macrophages by antimicrobial peptides at a titanium tibial implantation in rabbits. *Res. Vet. Sci.* 2017, **115**, 201–210.
- Eken C., Sadallah S., Martin P.J., Treves S., Schifferli J.A.: Ectosomes of polymorphonuclear neutrophils activate multiple signaling pathways in macrophages. *Immunobiology* 2013, **218**, 382–392.
- Prame Kumar K., Nicholls A.J., Connie H. Y. Wong: Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res.* 2018, **371**, 551–566.
- Braehler S., Cheung M., Huang D., Akers W., Kim A.: THU0244 Noninvasive Assessment of Macrophage Activation in Experimental Glomerulonephritis Using Optical Imaging with Near-Infrared Light Serves as A Surrogate of Disease Onset. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, **75**, Suppl. 2, 276.
- Belkaid Y., Hand T. W.: Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121–141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- Beck-Schimmer B., Schwendener R., Pasch T., Reyes L., Booy C., Schimmer R.C.: Alveolar macrophages regulate neutrophil recruitment in endotoxin-induced lung injury. *Respir Res.* 2005;6:61–61. doi: 10.1186/1465-9921-6-61

Dr hab. Joanna Wessely-Szponder, prof. UP,  
e-mail: joanna.wessely@up.lublin.pl