

3. Aspekty patofizjologiczne gojenia się uszkodzonych tkanek

Bożena Czarkowska-Pączek

W czasie życia osobniczego organizm ludzki jest stale narażony na działanie różnego rodzaju czynników uszkodzających. Należą do nich m.in. czynniki fizyczne (mechaniczne, termiczne i promieniowanie jonizujące), chemiczne, a także infekcje. W wyniku działania tych czynników może dojść do uszkodzenia tkanek i narządów. Integralną cechą organizmu ludzkiego jest zdolność odnowy uszkodzonych komórek lub zastąpienia ich tkanką łączną tworzącą bliznę. Jest to zjawisko niezwykle istotne, umożliwia bowiem w wielu przypadkach zachowanie ciągłości i czynności narządu bądź tkanki, a niekiedy wręcz przeżycie organizmu.

Uszkodzenie tkanek organizmu ludzkiego powoduje wystąpienie reakcji zapalnej. Jej celem jest usunięcie lub neutralizacja czynnika uszkodzającego. Mediatory aktywowane lub wytworzone w przebiegu reakcji zapalnej zapoczątkowują także proces gojenia się, czyli naprawy uszkodzonych tkanek. Gojenie się, w tym także ran kooperacyjnych, można generalnie podzielić na dwa procesy: regenerację i gojenie się poprzez włóknienie, które prowadzi do wytworzenia blizny łącznotkankowej [17].

3.1. Regeneracja

W wyniku regeneracji dochodzi do pełnego odtworzenia zniszczonych komórek, tak że w większości przypadków nie pozostaje żaden ślad przebytego urazu. Regeneracja jest jednak możliwa jedynie w przypadku, gdy spełnione

są 2 warunki. Pierwszy to zachowanie struktury łącznotkankowej narządu oraz błon podstawnych. Zapewnia to właściwą polaryzację oraz ułożenie przestrzenne regenerujących się komórek, a tym samym niezmienną strukturę i czynność narządu. Drugi warunek to możliwość proliferacji i różnicowania się w życiu pozapłodowym komórek uszkodzonego narządu lub tkanki.

Pod względem możliwości proliferacyjnych tkanki w organizmie ludzkim można podzielić na 3 kategorie [17]:

- tkanki takie jak nabłonek wielowarstwowy płaski rogowaciejący skóry, nabłonek wyścielający przewód pokarmowy, macicę i pochwę, drogi moczowe, a także nabłonek przewodów wyprowadzających gruczołów ślinowych, trzustki i dróg żółciowych oraz komórki szpiku i krwi; cechą charakterystyczną tych tkanek jest to, że jakkolwiek ich komórki, które są już w pełni zróżnicowane, nie mogą ponownie wejść w cykl komórkowy, to jednak odnawiają się one stale w wyniku podziałów zachowanych w życiu pozapłodowym ich komórek macierzystych;
- komórki, które normalnie nie ulegają proliferacji, lecz pod wpływem określonych czynników stymulujących mogą ponownie wejść w cykl komórkowy; do grupy tej należą komórki mięszone wątroby, nerek i trzustki, a także komórki mięśni gładkich, fibroblasty, chondrocyty, osteocyty, komórki śródbłonna naczyniowego oraz limfocyty i leukocyty;
- komórki, które nie mają możliwości podziału w życiu pozapłodowym; do tej grupy należą neurony oraz komórki mięśni poprzecznie prążkowanych i mięśnia sercowego.

Jak wynika z powyższego zestawienia, regeneracja w organizmie ludzkim zachodzi bardzo rzadko. Najlepszym przykładem regeneracji jest regeneracja wątroby po jej ostrym uszkodzeniu będącym wynikiem infekcji wirusowej. Wirus niszczy komórki wątrobowe, nie uszkadza natomiast jej struktury łącznotkankowej. Spełnione są zatem w tym przypadku 2 kluczowe warunki regeneracji. Inne narządy (m.in. nerka, trzustka, płuca), których komórki teoretycznie zachowują możliwość proliferacji pod wpływem określonych czynników stymulujących, wykazują zdolność regeneracji jedynie w bardzo ograniczonym zakresie.

Pojęcia „regeneracja” używa się jednak niekiedy w przypadku przerostu kompensacyjnego narządu, który jest wynikiem hipertrofii i hiperplazji komórek. Na skutek przerostu kompensacyjnego dochodzi często do zachowania czynności narządu, ale nie jego struktury anatomicznej. Narządem, który ma bardzo duże możliwości przerostu kompensacyjnego jest również wątroba.

Regeneracja i przerost kompensacyjny wątroby, który zachodzi np. po częściowej hepatektomii, wymaga krótkiego komentarza. Do przerostu kompensacyjnego dochodzi w wyniku proliferacji dojrzałych komórek wątrobowych, które ponownie wchodzi w cykl komórkowy i ulegają jednokrotnemu lub dwukrotnemu podziałowi. Podział ten następuje pod wpływem niektórych

cytokin, czynników wzrostu i czynników metabolicznych, pomiędzy którymi zachodzą ścisłe związki. Najważniejszymi czynnikami inicjującymi podział komórek wątrobowych są interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor- α* , TNF- α). Mechanizmy prowadzące do wytworzenia tych cytokin w przypadku przerostu kompensacyjnego nie są dokładnie poznane. Na pobudzone przez IL-6 i TNF- α hepatocyty działają następnie czynniki wzrostu, które wywołują efekt mitogenny. Jak wspomniano, komórki wątrobowe ulegają jedynie jednokrotnemu lub dwukrotnemu podziałowi. Czynnikiem, który prawdopodobnie reguluje zakończenie proliferacji jest transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor- β* , TGF- β) [6, 11]. W wyniku przerostu kompensacyjnego np. po częściowej hepatektomii nie odrastają usunięte płyty, a dochodzi jedynie do zwiększenia się masy narządu.

W przypadku, gdy w populacji pozostałych komórek wątrobowych własności proliferacyjne zostaną zablokowane, regeneracja wątroby zachodzi dzięki komórkom macierzystym [11].

Charakteryzują się one tym, że mogą podlegać niekończącym się podziałom. Część powstałych w ten sposób komórek różnicuje się w komórki docelowe, część natomiast odnawia pulę komórek macierzystych [2].

Komórki macierzyste po raz pierwszy wyizolowano z zarodków w stadium blastocytu i nazwano je zarodkowymi komórkami macierzystymi (*embryonic stem cells*, EST). Komórki te mogą różnicować się w dojrzałe komórki należące do wszystkich 3 listków zarodkowych [27].

Wiele tkanek w organizmie ludzkim zawiera także komórki macierzyste, które dla odróżnienia od tych wyizolowanych z zarodków nazwano komórkami macierzystymi typu dorosłego (*adult stem cells*, ASC). Zlokalizowane są one w poszczególnych narządach w miejscach zwanych nisząmi, które wyodrębniono w skórze, rogówce, układzie oddechowym, zębach, układzie pokarmowym, wątrobie, trzustce, gruczołach ślinowych, nerkach, gruczołach sutkowych, gruczole krokowym, szpiku, mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym oraz w układzie nerwowym [9]. ASC mogą brać udział w regeneracji swojego narządu macierzystego, lecz okazało się, że mają one także możliwość zastępowania komórek innych narządów i różnicowania się w komórki pochodzące ze wszystkich 3 listków zarodkowych [23]. Komórki macierzyste typu dorosłego są także źródłem czynników wzrostu, takich jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), wątrobowy czynnik wzrostu (*hepatocyte growth factor*, HGF) i insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insuline-like growth factor-1*, IGF-1), które odgrywają kluczową rolę w procesie gojenia się ran (p. poniżej). Wydaje się, że czynnikiem stymulującym ASC do wytwarzania wspomnianych czynników wzrostu jest TNF- α , który uaktywnia wewnątrzkomórkowy szlak zależny od p38MAPK [21, 31].

Rola komórek macierzystych typu dorosłego w procesie regeneracji i gojenia się nie jest do końca wyjaśniona. Nie wiadomo, czy ich pozytywny wpływ związany jest wyłącznie z ich właściwościami proliferacyjnymi i możliwo-

ścią dalszego różnicowania się, czy też oddziałują one na gojenie się przez wytwarzanie czynników wzrostu. Należy jednak podkreślić, że choć odkrycie ASC zmieniło wiele poglądów na regenerację, to jednak fakty pozostają faktami. I tak, chociaż okazało się, że możliwa jest neurogeneza w życiu poza-
płodowym, to jednak gojenie się zachodzi przede wszystkim poprzez wytworzenie blizny, a regeneracja, jak wspomniano, jest ograniczona praktycznie do wyjątkowych sytuacji w wybranych narządach. Komórki macierzyste zarodkowe i komórki typu dorosłego stanowią wielką nadzieję w medycynie regeneracyjnej, lecz ich powszechne stosowanie praktyczne nastąpi dopiero w przyszłości i wymaga jeszcze wielu badań nad ich rolą i mechanizmem oddziaływania na proces regeneracji narządów i proces gojenia się.

3.2. Gojenie się przez włóknienie

Drugi typ gojenia się, prowadzący do wytworzenia blizny łącznotkankowej, najlepiej prześledzić na przykładzie gojenia się po uszkodzeniu skóry i tkanek położonych poniżej. Takie uszkodzenie zachodzi również po przecięciu powłok skórnych podczas zabiegu operacyjnego. W tym jednak przypadku należy pamiętać, że gojenie się jest ułatwione z uwagi na zbliżenie uszkodzonych części skóry i tkanek podskórnych przez szew chirurgiczny oraz że takie gojenie się najczęściej zachodzi w warunkach jałowych. Niezależnie jednak od rodzaju tkanki, patofizjologiczne aspekty gojenia się są wspólne i zależą od tych samych czynników.

Gojenie się przebiega w kilku następujących po sobie fazach: krzepnięcia krwi i fibrynolizy, reakcji zapalnej, angiogenezy, proliferacji i tworzenia tkanki ziarninowej. Końcowym etapem gojenia się jest tzw. remodeling, czyli przebudowa i dojrzewanie blizny łącznotkankowej. Dochodzi do odtworzenia ciągłości narządu, ale zachowanie czynności następuje w takim stopniu, w jakim jest to możliwe po zastąpieniu części naturalnej struktury narządu blizną [16, 30].

3.2.1. Krzepnięcie krwi i fibrynoliza

Pierwszy etap gojenia się, czyli aktywacja krzepnięcia krwi i wytworzenie skrzepu, rozpoczyna się natychmiast po urazie. Krew z uszkodzonych naczyń wylewa się do rany, co aktywuje hemostazę. W pierwszym momencie dochodzi do odruchowego obkurczenia się naczyń krwionośnych. W czasie uszkodzenia tkanek następuje również aktywacja fosfolipazy A_2 – enzymu, który katalizuje reakcję uwolnienia kwasu arachidonowego z fosfolipidów błon komórkowych. Kwas arachidonowy ulega następnie metabolizmowi do trom-

boksanu, leukotrienów i prostaglandyn. Reakcja ta zachodzi pod wpływem cyklooksygenaz i końcowych syntetaz. Powstały w toku powyższych reakcji tromboksan powoduje obkurczanie naczyń i na tej drodze sprzyja hemostazie. Opisany szlak metaboliczny kwasu arachidonowego odgrywa także znaczącą rolę w fazie zapalenia oraz angiogenezy [16].

Ponadto uszkodzenie śródbłonna odslania tkanki leżące pod nim i powoduje zależną od kolagenu agregację płytek. Równocześnie dochodzi do aktywacji osoczowych czynników krzepnięcia. W wyniku tego fibrynogen ulega konwersji do fibryny i powstaje skrzep. Włókienka fibryny stanowią prowizoryczną macierz i bazę dla migrujących komórek (p. poniżej).

Aktywowane płytki krwi są ważnym źródłem mediatorów procesu gojenia się, np. płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet derived growth factor*, PDGF), który wykazuje m.in. działanie chemotaktyczne i aktywujące w stosunku do makrofagów i fibroblastów, oraz transformującego czynnika wzrostu β , który m.in. oddziałuje chemotaktycznie na makrofagi. Podobne działanie chemotaktyczne wykazują także inne substancje, np. składniki aktywowanego urazem układu dopełniacza, jak również substancje wydzielane przez uszkodzone komórki mięszkowe [25, 30].

3.2.2. Proces naskórkowania w ranach skórnych

W przypadku ran skóry w ciągu kilku godzin od urazu rozpoczyna się proces naskórkowania na powierzchni rany. Komórki naskórka, pochodzące zarówno z uszkodzonych brzegów skóry, jak i z jej przydatków, wnikają poziomo w obręb rany i oddzielają skrzep od skóry właściwej. Aby to było możliwe, konieczna jest częściowa degradacja skrzepu oraz macierzy zewnątrzkomórkowej (*extracellular matrix*, ECM) w obrębie rany, tak aby wytworzyła się przestrzeń dla migrujących komórek. Zachodzi to dzięki wytwarzanym przez komórki naskórka enzymom, kolagenazie i aktywatorowi plazminogenu. Kolagenaza należy do grupy enzymów proteolitycznych nazywanych metaloproteinazami (*matrix metalloproteinases*, MMP), które z kolei należą do rodziny endoproteinaz. Aktywator plazminogenu aktywuje plazminę, a także kolagenazy, i na tej drodze doprowadza do rozpuszczenia skrzepu oraz degradacji kolagenu i innych białek macierzy zewnątrzkomórkowej [25].

Drugi warunek, który musi być spełniony, aby doszło do migracji keratynocytów w obręb rany, to rozluźnienie wzajemnych połączeń pomiędzy nimi, jak również pomiędzy nimi a ich błoną podstawną. To zjawisko zachodzi dzięki znaczącym zmianom fenotypowym odbywającym się w keratynocytach i polegających na przeorganizowaniu wewnątrzkomórkowych tonofilamentów i desmosomów, jak również wytworzeniu cytoplazmatycznych filamentów aktyny umożliwiających ruch komórki. Równocześnie na powierzchni keratynocytów pojawiają się białka z rodziny integryn. Umożli-

wiają one połączenie się migrujących keratynocytów z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej, takimi jak fibronektyna, witronektyna i kolagen typu I, które ściśle przeplatają się z włóknkami fibryny tworzącymi skrzep.

W ciągu 24–48 godzin po urazie obserwuje się proliferację keratynocytów. Czynniki odpowiedzialne za migrację i późniejszą proliferację keratynocytów nie są do końca poznane. Wydaje się, że kluczową rolę pełnią tu wytwarzane przez makrofagi i same keratynocyty TGF- β [14] i TGF- α , oraz inne czynniki wzrostu, takie jak czynnik wzrostu naskórka (*epidermal growth factor*, EGF), wytwarzany przez makrofagi, i czynnik wzrostu keratynocytów (*keratinocyte growth factor*, KGF), wytwarzany przez fibroblasty. Ponadto okazało się, że w procesie naskórkowania pewną rolę odgrywają wolne rodniki tlenowe. Wpływają one na aktywację kolagenaz oraz są mediatorami przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego przez EGF [26]. Na powierzchni keratynocytów stwierdza się również dużą ekspresję receptorów dla HGF. Zatem ekspozycja na HGF powoduje przyspieszenie migracji keratynocytów. Potencjalna rola tego czynnika wzrostu w procesie naskórkowania podczas gojenia się ran z pewnością będzie przedmiotem dalszych badań [8]. W ostatnich miesiącach ukazały się prace wskazujące, że na wzrost migracji keratynocytów, a w późniejszych fazach gojenia się również fibroblastów, wpływa angiotensyna II. Byłoby to związane z transaktywacją receptora dla EGF, co ma miejsce po połączeniu się angiotensyny II z jej receptorem typu 1 (*angiotensin type 1 receptor*, AT1R) [33].

W czasie migracji i proliferacji keratynocytów tworzą się białka, które stanowią substrat dla syntezy nowej błony podstawnej. Po zakończeniu migracji i proliferacji keratynocyty powracają do swojego wyjściowego fenotypu, dzięki czemu ponownie tworzą połączenia zarówno pomiędzy sobą, jak i ich błoną podstawną [7, 25, 30].

3.2.3. Reakcja zapalna

Po zakończeniu hemostazy rozpoczyna się kolejny etap gojenia się – reakcja zapalna, nierozzerwalnie związana z odpowiedzią immunologiczną. Reakcja zapalna w niepowikłanym procesie gojenia się trwa ok. 3 dni.

Pierwszymi komórkami zapalnymi, które pojawiają się w ranie, są leukocyty obojętnochłonne (neutrofile). Największą ich liczbę obserwuje się po ok. 48 godzinach od urazu, ale ich przewaga ilościowa nad innymi komórkami trwa do trzeciego dnia. Podstawowa rola tych komórek to fagocytoza martwiczych tkanek i neutralizacja drobnoustrojów. Sfagocytowane drobnoustroje zostają następnie zneutralizowane przez enzymy proteolityczne znajdujące się w lizosomach leukocytów obojętnochłonnych. Enzymy proteolityczne uwolnione przez neutrofile wpływają także na inne etapy gojenia się przez degradację niektórych białek macierzy zewnątrzkomórkowej, nasilenie przepuszczalności naczyń, przyspieszenie krzepnięcia krwi, oddziaływania chemotaktyczne

na komórki zapalne i regulację aktywności czynników wzrostu. W prawidłowo gojących się ranach wytwarza się rodzaj równowagi pomiędzy oddziaływaniem enzymów proteolitycznych i ich inhibitorów. Równowaga ta zabezpiecza tkanki przed uszkodzeniem, jak również chroni przed nieprawidłowościami procesu gojenia się [26].

Neutralizacja drobnoustrojów przez neutrofile jest także wynikiem działania wytworzonych w tych komórkach wolnych rodników tlenowych [30]. W czasie gojenia się wolne rodniki tlenowe wytwarzane są nie tylko przez neutrofile, lecz także przez makrofagi, fibroblasty i komórki śródbłonna, i spełniają także inne funkcje [26]. W warunkach prawidłowych ok. 90% tlenu tkankowego ulega metabolizmowi w mitochondriach. Z 1–5% metabolizowanego w mitochondriach tlenu powstają wolne rodniki tlenowe. Jeśli wytwarzane są one w odpowiednich ilościach, ich działanie sprzyja prawidłowemu gojeniu się z uwagi na neutralizację drobnoustrojów, ale także dzięki temu, że nasilają one wytwarzanie niektórych czynników wzrostu – PDGF i TGF. Ponadto wspomagają one gojenie się w fazie hemostazy przez wpływ na aktywację czynników krzepnięcia i wzrost aktywacji płytek krwi oraz w fazie naskórkowania. W fazie zapalenia wolne rodniki tlenowe wykazują działanie chemotaktyczne w stosunku do komórek zapalnych, a w fazie proliferacji i tworzenia tkanki ziarninowej nasilają syntezę kolagenu i konwersję fibroblastów do miofibroblastów oraz oddziałują na proces neoangiogenezy [26].

Wolne rodniki tlenowe wpływają także na wzrost ekspresji endogennych enzymów powodujących ich neutralizację, np. dysmutazy nadtlenowej (*superoxide dismutase*, SOD). W ranach niedokrwionych lub takich, które są wynikiem przewlekłego stanu zapalnego, skutkiem większego stężenia cytokin prozapalnych jest zwiększone wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, które przyczyniają się do niszczenia tkanek własnych i nieprawidłowości w gojeniu się. Powodują one zaburzenia równowagi pomiędzy aktywnością enzymów proteolitycznych a ich inhibitorami. W wyniku tego dochodzi do nasilenia aktywności proteolitycznej. Ponadto nadmiar wolnych rodników tlenowych prowadzi do zaburzeń naskórkowania i czynności fibroblastów [26].

Wydaje się, że dla właściwego przebiegu procesu gojenia się konieczne jest zachowanie równowagi pomiędzy wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych a mechanizmami tkankowymi prowadzącymi do ich neutralizacji. W różnych fazach gojenia się ran obserwuje się zmienny poziom SOD w zależności od nasilenia wytwarzania wolnych rodników tlenowych. Najwyższe stężenie SOD obserwowano między 7. a 14. dniem po zadziałaniu czynnika uszkodzającego [16].

Leukocyty, które spełniły w ranie swoją rolę, ulegają apoptozie, po czym są fagocytowane przez makrofagi lub wydzielane na zewnątrz przez demarkację strupa.

Nieco później niż neutrofile do rany przemieszczają się monocyty. Największą ich ilość w ranie obserwuje się pomiędzy 24. a 36. godziną od zadziałania czynnika uszkodzającego. Monocyty w tkankach ulegają aktywacji i przekształcają się w makrofagi. Dzieje się to w dużym stopniu pod wpływem białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Aktywacja polega na ekspresji wielu receptorów na powierzchni komórki, m.in. receptorów sygnalizacyjnych zwanych *toll-like receptors* (TLR), receptorów dla białek dopełniacza, receptorów zmiataaczy oraz receptorów purynergicznych. Receptory te po połączeniu ze swoimi ligandami aktywują wewnątrzkomórkowe szlaki przenoszenia informacji prowadzące do aktywacji czynników transkrypcyjnych i wytwarzania przez makrofagi bardzo wielu mediatorów reakcji zapalnej i immunologicznej, które są kluczowe dla prawidłowego przebiegu procesu gojenia się.

Pobudzone makrofagi wytwarzają m.in. takie czynniki wzrostu, jak EGF, TGF- α i TGF- β , czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor*, FGF), PDGF, IGF oraz VEGF. Czynniki wzrostu są niezbędne do prawidłowego tworzenia się tkanki ziarninowej i blizny w kolejnych etapach gojenia się [25].

Ponadto rola makrofagów polega także na fagocytozie i neutralizacji drobnoustrojów oraz na oczyszczaniu rany. Makrofagi aktywują również naturalne komórki cytotoksyczne (komórki NK, *natural killer*), które współdziałają w neutralizacji drobnoustrojów i równocześnie są źródłem interferonu γ (INF- γ), który z kolei zwrótnie pobudza makrofagi [25, 30].

Makrofagi pozostają w ranie nawet po zakończeniu gojenia się. Uważa się, że jest to wynikiem zablokowania przez aktywowane TLR apoptozy w tych komórkach. Jednak pewna ich część podlega apoptozie, część rozprasza się w okolicznych tkankach, a część przechodzi do układu chłonnego [20].

Ostatnie w sekwencji czasowej komórki, które pojawiają się w ranie, to wywodzące się z leukocytów zasadochłonnych komórki tuczne. Wydaje się jednak, że większe znaczenie w procesie gojenia się mają te komórki tuczne, które znajdowały się już w tkankach w momencie zadziałania czynnika uszkodzającego. Ich rola polega najprawdopodobniej na regulowaniu pierwszych faz gojenia się przez wpływ na leukocyty obojętnochłonne oraz uwalnianie histaminy. Nie jest do końca wyjaśnione, jaką rolę odgrywają komórki tuczne, które przeniknęły do rany z naczyń w okresie późniejszym. Wydaje się jednak, że komórki te mogą być zastępowane przez inne. Badania na myszach, którym zablokowano późny napływ komórek tucznych do rany, nie wykazały zaburzeń w gojeniu się [10, 20].

Los komórek tucznych po zakończeniu gojenia się również nie jest do końca zbadany. Wydaje się, że podobnie jak makrofagi, częściowo ulegają one apoptozie, częściowo zaś rozpraszają się w przyległych tkankach oraz są drenowane przez układ chłonny [20].

Czynniki chemotaktyczne, odpowiedzialne za migrację komórek zapalnych w obręb rany, zmieniają się w czasie trwania fazy zapalnej gojenia się. W pierwszym momencie są to takie substancje, jak adenozyzna, ATP, metabo-

lity kwasu arachidonowego i inne biologicznie czynne związki pochodzące z uszkodzonych komórek. W drugiej kolejności pojawia się wytworzony przez płytki krwi PDGF i histamina będąca wynikiem degranulacji obecnych w ranie komórek tucznych. Następnie przenikają do rany komórki zapalne, zarówno z okolicznych tkanek, jak i z naczyń. Komórki te stają się źródłem licznych mediatorów reakcji zapalnej i immunologicznej, jak również kolejnych etapów gojenia się [20].

Najważniejszymi czynnikami powodującymi migrację komórek zapalnych są cząstki zwane chemokinami. Są one wytwarzane przez pobudzone leukocyty oraz obecne w tkankach fibroblasty, komórki nabłonkowe i śródbłonkowe. Chemokiny powodują wzrost ekspresji cząstek adhezyjnych oraz zmiany w organizacji białek cytoplazmatycznych w komórkach.

Najważniejszymi cząstkami adhezyjnymi zaangażowanymi w proces migracji komórek zapalnych są integryny. Do najważniejszych integryn biorących udział w reakcji zapalnej należą:

- występujący na leukocytach antygen bardzo późny 4 (*very late activated-4*, VLA-4), który łączy się z występującymi na komórkach śródbłonka cząsteczkami adhezji komórkowej naczyń 1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1);
- antygen związany z czynnością limfocytów (*leukocyte function-associated antigen-1*, LFA-1); białko to łączy się z wewnątrzkomórkowymi cząstkami adhezji komórkowej 1 i 2 (*intracellular adhesion molecule-1, -2*, ICAM-1 i ICAM-2), wytwarzanymi m.in. przez komórki śródbłonka.

Druga grupa cząstek adhezyjnych zaangażowana w proces migracji komórek zapalnych to selektyny. L-selektyna występuje na powierzchni leukocytów i limfocytów, E-selektyna i P-selektyna na komórkach śródbłonka. We wczesnej fazie reakcji zapalnej i immunologicznej cytokiny prozapalne powodują połączenie E-selektyny, P-selektyny, ICAM-1 i ICAM-2 z cząstkami adhezyjnymi występującymi na mikrokosmkach leukocytów. Jest to połączenie nietrwale, dlatego leukocyty „toczą” się po komórkach śródbłonka, ale do nich nie przylegają. Wytworzone chemokiny po przemieszczeniu się do wnętrza naczyń zmieniają strukturę LFA-1 i VLA-4 na leukocytach, co powoduje trwałe połączenie tych komórek z ICAM-1 i ICAM-2 na komórkach śródbłonka, a tym samym inicjują transmigrację leukocytów do tkanek przez ścianę naczynia [30].

Po przejściu z naczyń do tkanek leukocyty przemieszczają się w kierunku rany. Kierunek tego przemieszczania się wyznaczają fragmenty uszkodzonych komórek, fragmenty błon komórkowych bakterii, aktywowane białka dopełniacza oraz inne czynniki, m.in. czynnik stymulujący tworzenie kolonii 1 (*colony stimulating factor-1*, CSF-1) [20].

Właściwości chemotaktyczne w stosunku do komórek zapalnych wykazują również fragmenty białek macierzy zewnątrzkomórkowej oraz niektóre antygeny bakteryjne, a także TGF- β i PDGF [20, 30].

Jeśli uraz jest wynikiem infekcji lub rana zostaje zakażona, dochodzi do aktywacji układu immunologicznego. Antygeny drobnoustrojów są rozpoznawane przez 2 typy receptorów związanych z komórkami odpowiedzi immunologicznej nieswoistej: receptory, które po połączeniu się ze swoim ligandem powodują fagocytozę (znajdują się m.in. na neutrofilach i makrofagach) oraz tzw. receptory sygnalizacyjne, które aktywują wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnałów doprowadzające do ekspresji genów związanych z odpowiedzią immunologiczną. Wśród receptorów sygnalizacyjnych bardzo ważną rolę odgrywają receptory TLR. Do tej pory scharakteryzowano 11 receptorów tego typu. Znajdują się one na makrofagach, komórkach dendrytycznych, neutrofilach, komórkach nabłonkowych i śródbłonkowych. Po połączeniu z antygenem TLR powodują aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB). W wyniku tego dochodzi do ekspresji genów dla mediatorów reakcji zapalnej, np. chemokin, cząstek adhezyjnych, czynników wzrostu i cytokin prozapalnych (zwłaszcza IL-1 i TNF- α). Mediatory te są niezbędne m.in. do rozpoczęcia procesu gojenia się i migracji komórek zapalnych do rany, a także do prawidłowego przebiegu kolejnych etapów gojenia się.

Interleukina 1 i TNF- α mogą także samodzielnie aktywować szlak wewnątrzkomórkowy związany z NF- κB i na tej drodze nasilać reakcję zapalną i immunologiczną. Jest to szczególnie ważne, bowiem źródłem IL-1 są uszkodzone w czasie urazu keratynocyty, natomiast TLR znajdują się na makrofagach w skórze, a tym samym w ranie, i są aktywowane podczas urazu [30].

Obecność antygenów w ranie powoduje także indukcję odpowiedzi immunologicznej swoistej. Komórkami prezentującymi antygen limfocytom T są makrofagi. Aktywowane limfocyty T różnicują się m.in. w limfocyty Th1 wytwarzające interferon γ (INF- γ), który jest jednym z silniejszych czynników pobudzających makrofagi [30].

Rola poszczególnych komórek zapalnych w czasie reakcji zapalnej po uszkodzeniu tkanek nie jest do końca wyjaśniona. Badania na zwierzętach, które pozbawione były poszczególnych linii komórkowych, nie wykazały zasadniczych zaburzeń w procesie gojenia się. Należy jednak podkreślić, że w badaniach tych oceniano skutki braku tylko jednej linii komórkowej. Prawdopodobne jest zatem, że funkcje poszczególnych komórek mogą być przejmowane przez inne. Dokładne poznanie mechanizmów zapalnych, roli komórek zapalnych i wytwarzanych przez nie mediatorów ma ogromne znaczenie dla opracowania strategii terapeutycznego modyfikowania procesu gojenia się, a tym samym zapobiegania jego nieprawidłowościom [20].

Podsumowując powyższe rozważania należy stwierdzić, że reakcja zapalna w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek ma na celu ograniczenie uszkodzenia, usunięcie czynnika uszkodzającego, oczyszczenie rany z tkanek martwiczych i zapoczątkowanie kolejnej fazy gojenia się, którą jest synteza tkanki łącznej oraz tworzenie i przebudowa blizny łącznotkankowej [17].