

Praca oryginalna

Original paper

Kształtowanie się metabolitów kaskady kwasu arachidonowego w warunkach gorączki endotoksynowej i tolerancji pirogenowej u gołębi

KATARZYNA DUDEK, DARIUSZ BEDNAREK, TADEUSZ STUDZIŃSKI*

Zakład Chorób Bydła i Owiec, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy w Puławach, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

*Wyższa Szkoła Humanistyczno-Przyrodnicza w Sandomierzu, ul. Krakowska 26, 27-600 Sandomierz
Katedra Fizjologii Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Akademicka 13, 20-950 Lublin

Otrzymano 06.06.2014

Zaakceptowano 04.11.2014

Dudek K., Bednarek D., Studziński T.

Alternation of metabolites of arachidonic acid cascade in the conditions of endotoxin fever and pyrogenic tolerance in pigeons

Summary

The aim of the study was to evaluate the changes in selected metabolites of arachidonic acid under the conditions of endotoxin fever and pyrogenic tolerance in pigeons. On the first day of the study experimental birds ($n = 18$) were intravenously injected with *Escherichia coli* LPS at a dose of $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w. (endotoxin fever induction), whereas at the same time the controls with sterile physiological saline. On the second and the third days of the study, in the pigeons previously injected with LPS the state of pyrogenic tolerance was evoked. For this purpose, on the second day twelve birds from experimental group received *E. coli* LPS again ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.). On the third day of the study six from twelve experimental birds were injected with a consecutive, final dose of endotoxin. Each four-and-a-half hours after consecutive LPS injections, blood samples were collected for laboratory examinations. Prostaglandin (PGE_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$), leukotrien B₄ (LTB_4) and tromboxan B₂ (TXB_2) concentrations were investigated in the blood sera. In response to the single LPS injection a distinct stimulation of the PGE_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$ synthesis was observed, which probably shows a participation of these eicosanoids in the induction of fever in the pigeons. There was also observed an increase in the LTB_4 production, an important chemotactic factor for leukocytes and a decrease in the TXB_2 concentration, which may be associated with its participation in a disseminated intravascular coagulation (DIC) visibly enhanced during endotoxemia. However consecutive LPS injections caused a distinct suppression of PGE_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$ synthesis, and an increase in the TXB_2 concentration, probably resulting from a lysis and then resorption of endovascular blood clots composed of thrombocytes. The LTB_4 concentration was still rising in the conditions of pyrogenic tolerance, possibly indicating a strong activation of phagocytic blood cells of which a direct consequence is usually an increased migration of these cells to places with inflammatory processes and an activation their killing ability.

Keywords: pigeons, fever, tolerance, eicosanoids

Cząsteczka lipidu A, aktywny składnik lipopolisacharydu (lipopolysaccharide, LPS) zwanego potocznie endotoksyną, należy do najlepiej poznanych pirogenów egzogennych bakteryjnego pochodzenia (22) wykorzystywanych chętnie w badaniach nad mechanizmem gorączki ogólnoustrojowej u ptaków (24, 26, 28, 33). LPS uzyskiwany jest z różnych gatunków bakterii Gram-ujemnych, w tym z rodzaju *Escherichia* (18). Iniekcje endotoksyny wywołują zmiany temperatury wewnętrznej u różnych gatunków ptaków, również gołębi, manifestujące się gorączką (10, 17, 21, 24, 26-28, 33, 34). LPS odpowiedzialny jest także za indukowa-

nie innych komponentów APR u ptaków, takich jak: zmiany behawioralne (3, 19), metaboliczne (4, 19, 24), endokrynologiczne (4, 15, 19) czy immunologiczne (4, 24, 26, 31). Dla przykładu: w odpowiedzi na jednokrotne podanie endotoksyny wykazano obniżenie aktywności lokomotorycznej u gołębi (10), a także ogólną stymulację komórek układu białokrwinkowego (11) i większości analizowanych białek ostrej fazy. W ostatnich ze wspomnianych badań obserwowano ponadto cechy odporności alimentacyjnej, przejawiającej się obniżeniem zawartości Fe i Zn w surowicy krwi gołębi w następstwie iniekcji LPS (12).

Pirogeny egzogenne indukują syntezę pirogenów endogennych (endogenous pyrogens, EPs), do których zaliczane są cytokiny prozapalne (23). Istnieją różne poglądy wyjaśniające transfer „informacji o gorączce” u ptaków za pośrednictwem EPs do mózgu. Jedna z hipotez zakłada, że EPs prowadzą do przestawienia punktu nastawczego regulacji temperatury wewnętrznej „set-point” na wyższy poziom, działając samodzielnie w obrębie narządu okołokomorowego lub za pośrednictwem mediatorów, takich jak prostaglandyny (prostaglandins, PGs) (27). Humoralny transfer „informacji o gorączce” reprezentowany jest u ptaków głównie przez prostaglandynę E_2 (PGE_2) (1, 27). Pewną rolę w tym procesie przypisuje się również innym PGs, takim jak PGE_1 (1, 2). Istnieją jednak dowody na to, że PGs mogą nie uczestniczyć w indukowaniu gorączkowego wzrostu temperatury wewnętrznej u tych zwierząt (14, 35). Warto wspomnieć, że PGs spełniają u ptaków rolę mediatorów innych zmian indukowanych przez LPS, takich jak aktywacja syntezy APPs (4), redukcja pobierania wody (3), wzrost senności czy hypofagia (20). Odnośnie do tej ostatniej zmiany istnieją sprzeczne informacje (3).

Powtarzane iniekcje pirogenów mogą prowadzić do ustalenia stanu tolerancji, którą określono jako „krótkotrwały stan niskiej wrażliwości organizmu na aktywność biologiczną pirogenów” (42). Do indukcji tolerancji pirogenowej dochodzi m.in. w odpowiedzi na bakteryjne pirogeny egzogenne (40). U ssaków w indukowaniu stanu tolerancji pirogenowej istotną rolę odgrywa układ immunologiczny, co przejawia się supresją cytokin prozapalnych (30, 38) czy aktywacją mechanizmów fagocytozy (9). Redukcja wrażliwości organizmu na powtarzane iniekcje LPS ma również związek z ośrodkowym układem nerwowym, a zwłaszcza z aktywacją mechanizmów endogennej antypirezy (7). Natomiast ze strony układu endokrynnego dochodzi do aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, która prowadzi do wzrostu syntezy glikokortykosteroidów (39), odpowiedzialnych za supresję powstawania cytokin (5) oraz aktywności fosfolipazy A_2 odpowiedzialnej za metabolizm kwasu arachidonowego (13). U ptaków mechanizmy tolerancji pirogenowej są mało znane. Wiadomo, że zwierzęta te reagują redukcją gorączkowego wzrostu temperatury wewnętrznej na powtarzane iniekcje LPS (10, 24, 29). Jedne z najnowszych badań postulują, że u podstaw tolerancji pirogenowej u kaczek pekińskich leży stymulacja glikokortykosteroidów (29). W innych badaniach wykazano, że powtarzane iniekcje LPS u przepiórek japońskich wywoływały redukcję innych niż gorączka zmian indukowanych przez endotoksynę, takich jak spadek stężenia Zn czy wzrost ekspresji mRNA dla jednej z cytokin zapalnych, tj. IL- 1β (24). W poprzednich badaniach własnych obserwowano podwyższenie aktywności lokomotorycznej gołębi w warunkach tolerancji pirogenowej w porównaniu z jednokrotną

iniekcją LPS *E. coli* (10). W warunkach tolerancji na endotoksynę wykazano także „odwrócenie” większości zmian analizowanych parametrów odpowiedzi immunologicznej i zapalnej powodowanych jednokrotnym podaniem endotoksyny (12, 11).

Z uwagi na niekompletne lub sprzeczne dane na temat roli eikozanoidów w patogenezie gorączki endotoksynowej i tolerancji pirogenowej u ptaków dokonano oceny zmian wybranych metabolitów kwasu arachidonowego w odpowiedzi na iniekcje LPS u gołębi.

Materiał i metody

Badania wykonano na klinicznie zdrowych gołębiach rasy Orlik Polski, w średnim wieku około 1,5 roku, o średniej masie ciała 331 g ($n = 24$, hodowla gołębi, woj. lubelskie), które utrzymywano w pomieszczeniu o temperaturze otoczenia $21 \pm 1^\circ\text{C}$, wilgotności powietrza 60% i naturalnym cyklu dzień/noc. Wszystkie gołębie użyte w doświadczeniu nie wykazywały podwyższonej ciepłoty ciała (pomiar ciepłoty w kloace). Ptaki przebywały w drewnianych klatkach (6 gołębi/klatkę), otrzymywały standardową paszę dla gołębi (Universal Super, KLAUBEX) oraz wodę *ad libitum*. Doświadczenie wykonano zgodnie ze schematem zaakceptowanym przez II Lokalną Komisję Etyczną do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach przy Uniwersytecie Przyrodniczym w Lublinie.

Ustalenie stanu gorączki endotoksynowej i tolerancji pirogenowej u gołębi w odpowiedzi na iniekcje LPS wykazano w innych badaniach własnych (10).

Pierwszego dnia eksperymentu wywoływano stan gorączki endotoksynowej, podczas której badano zachowanie się wybranych parametrów zapalnych u gołębi. W tym celu ptaki podzielono na dwie grupy: doświadczalną i kontrolną. Grupa doświadczalna ($n = 18$) otrzymała dożylnie LPS *E. coli* serotyp O111:B4 (Sigma) w dawce $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. (roztwór iniekcyjny $10 \mu\text{g}/1 \text{ ml}$ 0,9% NaCl, tj. średnio ok. 0,3 ml r./zw.), natomiast kontrolna (K, $n = 6$) w analogicznej objętości j.w. apirogenną sól fizjologiczną. Po upływie 4,5 h od momentu iniekcji od każdego gołębia grupy kontrolnej i 6 losowo wybranych ptaków (LPS1) z grupy doświadczalnej pobierano krew z żyły łokciowej do probówek bez antykoagulantu, przeznaczonych na surowicę. Drugiego i trzeciego dnia eksperymentu u gołębi indukowano stan tolerancji pirogenowej i kontynuowano badania wybranych parametrów. W tym celu drugiego dnia eksperymentu pozostałe ptaki doświadczalne ($n = 12$) otrzymały ponownie drogą dożylną LPS *E. coli* serotyp O111:B4 (Sigma) w dawce $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. (roztwór iniekcyjny $10 \mu\text{g}/1 \text{ ml}$ 0,9% NaCl). Po upływie 4,5 h od momentu powtórnej iniekcji od 6 losowo wybranych gołębi grupy doświadczalnej (LPS2) pobierano j.w. krew do oznaczeń laboratoryjnych. Trzeciego dnia eksperymentu pozostałe 6 ptaków doświadczalnych (LPS3) otrzymało dożylnie kolejną dawkę LPS *E. coli* serotyp O111:B4 (Sigma) w ilości $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. (roztwór iniekcyjny $10 \mu\text{g}/1 \text{ ml}$ 0,9% NaCl), a po upływie 4,5 h pobrano ponownie krew do badań. Surowicę krwi otrzymywano po kilkunastogodzinnym przechowywaniu pełnej krwi w temperaturze 4-8°C. Do momentu oznaczeń

otrzymaną surowicę krwi magazynowano w temperaturze -20°C . Między kolejnymi iniekcjami LPS zachowywano 24-godzinny odstęp czasu. Wspomniane iniekcje, w tym również soli fizjologicznej, a także pobrania krwi do badań prowadzone były przez żyłę łokciową.

W surowicy krwi gołębi oznaczano koncentrację prostaglandyn PGE_2 i $\text{PGF}_{2\alpha}$, leukotrienu B_4 (LTB_4) i tromboksanu B_2 (TXB_2). Stężenia wybranych parametrów oznaczano przy zastosowaniu oddzielnych, zaadaptowanych w tym celu kompetycyjnych testów immunoenzymatycznych (c-ELISA; R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA), stosowanych dotychczas u ludzi. Badania wykonano zgodnie z protokołami producenta danego zestawu. Ostateczna kalkulacja otrzymanych rezultatów była wykonana w oparciu o krzywą standardową, co pozwoliło uzyskać miarodajne wyniki. Należy podkreślić, że ostatecznym punktem odniesienia dla wyników uzyskanych u gołębi doświadczalnych były wartości ptaków kontrolnych, które potraktowano jako referencyjne.

Otrzymane wartości liczbowe przedstawiono jako średnie arytmetyczne wraz z błędami standardowymi (średnia \pm SEM). Wyniki badań własnych poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu Statistica 6.0. W celu porównania poszczególnych grup między sobą użyto analizy wariancji testu LSD Fishera lub Dunnetta. Wartość $p \leq 0,05$ została uznana za próg istotności statystycznej.

Wyniki i omówienie

W badaniach stężenia PGE_2 w surowicy krwi gołębi wykazano, że w porównaniu z kontrolą pierwsza iniekcja LPS wywoływała wyraźny jej wzrost. Natomiast w odpowiedzi na drugie podanie pirogeny obserwowano spadek stężenia tego parametru w odniesieniu do grupy LPS1. Trzecia iniekcja LPS wywoływała ponowny wzrost stężenia PGE_2 w porównaniu z drugim jego podaniem. Podobne zależności wykazano również odnośnie do zmian w stężeniach $\text{PGF}_{2\alpha}$ w surowicy krwi gołębi. Pierwsza iniekcja LPS powodowała istotny ($p \leq 0,05$) wzrost stężenia tej prostaglandyny w surowicy gołębi. Po drugim podaniu pirogeny obserwowano z kolei znamienne ($p \leq 0,05$) statystycznie spadek wartości oznaczanego parametru w odniesieniu do pierwszej jego iniekcji. Natomiast w grupie LPS3 wartość ta ponownie wzrosła w porównaniu do LPS2. W badaniach zawartości LTB_4 wykazano, że kolejne iniekcje LPS powodowały stopniowy wzrost stężenia

tego parametru w surowicy krwi gołębi w porównaniu z kontrolą. W odpowiedzi na trzecie podanie pirogeny obserwowano istotny ($p \leq 0,05$) wzrost wartości oznaczanego parametru w porównaniu z kontrolą i pierwszą iniekcją LPS. Z kolei w odniesieniu do zmian zawartości TXB_2 w surowicy krwi gołębi pierwsza iniekcja LPS (LPS1) wywoływała istotny ($p \leq 0,05$) spadek stężenia tego parametru w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast po drugim podaniu pirogeny wartość oznaczanego parametru wzrosła znamienne w odniesieniu do pierwszej jego iniekcji. Natomiast w grupie LPS3 stężenie TXB_2 uległo dalszemu podwyższeniu w porównaniu do LPS1, a jego wartość zbliżyła się do kontroli. Ostatecznie wykazane różnice między LPS3 i LPS1 były istotne statystycznie przy $p \leq 0,05$ (tab. 1).

W wyniku metabolizmu kwasu arachidonowego na drodze lipoksygenacji dochodzi do syntezy leukotrienów. Jeden z nich, LTB_4 , jest silnym czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofilów i eozynofilów (41). W badaniach własnych wykazano zwiększenie jego koncentracji w surowicy krwi gołębi w warunkach gorączki endotoksynowej. Świadczy to o syntezie i uwalnianiu przez neutrofile tego metabolitu kwasu arachidonowego, który w późniejszym okresie stymulując migrację tych komórek, decyduje o przemieszczaniu się ich do tkanek. Procesem równoległym do lipoksygenacji jest cyklooksigenacja, w konsekwencji której dochodzi do generacji prostaglandyn (PGs), tromboksanów (TX) i prostacyklin (41). PGs należą do jednych z najważniejszych mediatorów gorączki endotoksynowej u różnych gatunków zwierząt, jednak w ostatnim czasie, w następstwie nowych odkryć, ich pirogenna funkcja u ptaków pozostaje pod dużym znakiem zapytania. Jedną z hipotez zakłada zależny od prostaglandyn mechanizm indukowania gorączki u tych zwierząt. Przemawiają za nią następujące dane eksperymentalne: wzrost temperatury wewnętrznej w odpowiedzi na obwodowe (27) i centralne (1, 2, 32, 37) iniekcje prostaglandyn A_1 , E_1 , E_2 lub $\text{F}_{2\alpha}$ u drobiu oraz osłabienie lub zahamowanie gorączki endotoksynowej w następstwie obwodowego (4, 16, 20, 27) czy centralnego (20) podania inhibitorów syntezy PGs, takich jak salicylan sodu, indometacyna lub diklofenak u kurcząt i kaczek pekińskich. Niektórzy z autorów (27) nie podają jednak informacji na temat

Tab. 1. Średnie wartości wybranych eikozanoidów w warunkach gorączki endotoksynowej i tolerancji pirogenowej u gołębi (średnia \pm SEM)

Parametr	Grupa			
	K	LPS1	LPS2	LPS3
PGE_2 (pg/ml)	9 760,00 \pm 4445,96	19 237,50 \pm 4106,62	12 250,00 \pm 3807,03	16 200,00 \pm 3790,11
$\text{PGF}_{2\alpha}$ (pg/ml)	7 040,00 \pm 28 722,12	180 000,00 \pm 35 777,09 ^a	89 500,00 \pm 29 842,08 ^b	140 800,00 \pm 32506,00
LTB_4 (pg/ml)	71,60 \pm 31,75	73,50 \pm 25,00	101,25 \pm 24,41	169,00 \pm 31,71 ^{ab}
TXB_2 (pg/ml)	60 000,00 \pm 1140,17	50 000,00 \pm 316,22 ^a	58 000,00 \pm 316,22 ^b	59 000,00 \pm 547,72 ^b

Objaśnienia: a – różnice statystycznie istotne przy $p \leq 0,05$ w porównaniu do K; b – różnice statystycznie istotne przy $p \leq 0,05$ w porównaniu do LPS1

wpływu tych inhibitorów na fizjologiczną temperaturę wewnętrzną u ptaków. Uważa się, że niektóre z nich w odpowiednio dobranych dawkach mogą nawet samoistnie obniżać prawidłową temperaturę wewnętrzną, zatem nie do końca wiadomo, czy spełniają one rolę antypiretyku czy kriogenu. Druga z hipotez zakłada natomiast niezależny od prostaglandyn mechanizm gorączkowego wzrostu temperatury wewnętrznej u ptaków w odpowiedzi na LPS. Hipoteza ta znalazła potwierdzenie w badaniach przeprowadzonych na gołębiach, u których zarówno obwodowe, jak i centralne iniekcje PGE₂ nie tylko nie powodowały wzrostu temperatury wewnętrznej, ale w istotny ($p < 0,05$) sposób ją obniżały (35). Z drugiej strony, te same badania wykazały hamujący wpływ indometacyny jedynie na spadek temperatury wewnętrznej pojawiający się w początkowym okresie po podaniu LPS, bez zmiany w przebiegu gorączki (35). Za drugą z hipotez przemawia również brak dodatniej korelacji między wzrostem temperatury wewnętrznej a produkcją PGE₂ w podwzgórze u kurcząt w warunkach gorączki endotoksynowej (14). W badaniach własnych obserwowano wyraźny wzrost stężenia PGE₂ i PGF_{2α} w surowicy krwi gołębi w 4,5 h po iniekcji LPS. Wzrost ten przypadła na maksimum gorączki endotoksynowej i był prawdopodobnie następstwem syntezy i uwalniania tych metabolitów kwasu arachidonowego przez neutrofile, eozynofile czy makrofagi (41). W świetle danych dotyczących braku udziału PGs w indukowaniu gorączki endotoksynowej u gołębi trudno ocenić dalszy los tych substancji wykazanych w badaniach własnych. W wyniku cyklooksygenacji powstają również TX (41), z których TXA₂ jest pierwszym tromboksanem w tym szlaku enzymatycznym (36). TXA₂ należy do silnych aktywatorów agregacji trombocytów i czynników kurczących naczynia krwionośne (6). Z TXA₂ na drodze nieenzymatycznej hydrolizy dochodzi następnie do syntezy TXB₂. Z uwagi na bardzo krótki okres półtrwania TXA₂ stężenie TXB₂ w surowicy wskazuje na rzeczywistą agregację trombocytów *in vivo* (36). TX odpowiedzialne są również za przyleganie trombocytów do ścian naczyń krwionośnych i w konsekwencji za powstawanie śródnacyniowych zakrzepów. Badania własne wykazały istotny ($p \leq 0,05$) spadek stężenia TXB₂ w surowicy krwi gołębi w 4,5 h po iniekcji LPS. Obniżenie koncentracji tego metabolitu kwasu arachidonowego obserwowano również w innych badaniach (4) w odpowiedzi na iniekcję LPS *E. coli* u kurcząt w 2 h po podaniu im pirogeny. Spadek stężenia TXB₂ w warunkach gorączki endotoksynowej świadczyć może o pewnych zakłóceniach, jakie pojawiają się w szlaku syntezy TX, prawdopodobnie w następstwie przejściowego wyczerpania się źródła jego prekursora (TXA₂) z płytek krwi. W przebiegu endotoksemii wzmożone jego wykorzystanie związane jest z nasiloną agregacją trombocytów oraz tworzeniem zakrzepów wewnątrz- i zewnątrz-naczyniowych,

a także aktywizacją przemian kaskady kwasu arachidonowego. Towarzyszy im również rozszerzenie naczyń krwionośnych i wzrost ich przepuszczalności (25). Podobne zmiany stwierdza się m.in. w stanach chorobowych określanych u zwierząt jako koagulopatie ze zużycia lub zespół odwłóknienia oraz bardziej ogólnie, jako zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrz-naczyniowego (disseminated intravascular coagulation, DIC). Stan ten najczęściej występuje obecnie u psów i kotów (8). W zespole tym na skutek nadmiernego krzepnięcia dochodzi do tworzenia się zakrzepów w mikrokrążeniu wielu narządów oraz paradoksalnie, do wystąpienia nawet skazy krwotocznej. W zespole DIC obserwowane krwawienia są wynikiem zahamowania aktywności lub nadmiernego zużycia płytek krwi i czynników krzepnięcia na skutek nasilonej fibrynolizy. Nie jest to odrębna jednostka chorobowa, ale proces wspólny dla wielu chorób, również tych, którym towarzyszy endotoksemia (8).

Kształtowanie się stanu tolerancji na LPS miało wyraźny wpływ na odpowiedź zapalną u gołębi. W bieżących badaniach w odpowiedzi na drugie podanie pirogeny obserwowano wzrost stężenia LTB₄, silnego czynnika chemotaktycznego dla neutrofilów i eozynofiliów (41). Potwierdzeniem tego może być obserwowany w badaniach własnych wcześniej publikowanych spadek odsetka hetero- i eozynofiliów w odniesieniu do jednokrotnej iniekcji LPS, co prawdopodobnie spowodowane było migracją tych komórek z krwi obwodowej do tkanek (11). Natomiast w odpowiedzi na trzecie podanie pirogeny obserwowano istotny ($p \leq 0,05$) spadek odsetka heterofiliów i monocytów oraz braku obecności eozynofiliów we krwi w odniesieniu do drugiego podania pirogeny (11), co wskazuje na wzmożoną migrację większości tych komórek do tkanek, jako prawdopodobne następstwo nasilenia procesu fagocytozy. Z kolei notowany w bieżących badaniach postępujący wzrost stężenia LTB₄ w grupie LPS3 w porównaniu do dwukrotnego podania pirogeny stanowi dowód przemawiający za aktywizacją mechanizmów rekrutacji i wypływu tych komórek do tkanek zmienionych zapalnie działaniem LPS. W omawianych badaniach kształtowanie się stanu tolerancji pirogenowej miało również odzwierciedlenie w zmianach stężeń innych niż LTB₄ eikozanoidów w surowicy krwi gołębi. W odpowiedzi na dwukrotną iniekcję pirogeny obserwowano bowiem spadek koncentracji prostaglandyn: E₂ i F_{2α} w odniesieniu do LPS1. Natomiast trzecie podanie pirogeny powodowało wzrost zawartości tych eikozanoidów w porównaniu z dwukrotną iniekcją LPS, zawartość ta była jednak w dalszym ciągu niższa w odniesieniu do LPS1. Spadek stężenia PGs w warunkach tolerancji pirogenowej prawdopodobnie wynikał z depresji syntezy cytokin powodowanej przez glikokortykosteroidy (5), która w konsekwencji prowadziła do zaburzenia szlaku cyklooksygenacji przez redukcję aktywności

PLA₂ i cyklooksigenaz (13). Nieco odmienne zależności obserwowano w kontekście badania stężenia TXB₂ w surowicy krwi gołębi. Drugie podanie pirogeny wywoływało bowiem podwyższenie koncentracji tego metabolitu kwasu arachidonowego w odniesieniu do LPS1. Natomiast trzecia iniekcja pirogeny nasilała ten stan w porównaniu z dwukrotnym jego podaniem. Wzrost stężenia TXB₂ był prawdopodobnie wynikiem lizy, a następnie resorpcji wewnątrznaczyniowych zakrzepów krwi (agregatów) złożonych z trombocytów.

Z powyższych danych wynika, że eikozanoidy należą do mediatorów gorączki endotoksynowej u gołębi, prowadząc do zmian towarzyszących endotoksemii, takich jak wzrost temperatury wewnętrznej, migracja komórek układu białokrwinkowego do stref objętych zakażeniem, a także obecność zewnątrz- i wewnątrz-naczyniowych zakrzepów. Z kolei w warunkach tolerancji na powtarzane iniekcje endotoksyny u tych ptaków metabolity kwasu arachidonowego pośredniczą takim zmianom, jak: redukcja gorączkowego wzrostu temperatury wewnętrznej, dalsza aktywizacja migracji komórek fagocytycznych krwi do tkanek objętych procesem zapalnym, a także resorpcja zakrzepów krwi.

Piśmiennictwo

- Akgül A., Artunkal A. A., Marley E., Stephenson J. D.: Some effects of prostaglandins E₁ and E₂ and of endotoxin injected into the hypothalamus of young chicks: dissociation between endotoxin fever and the effects of prostaglandins. Br. J. Pharmacol. 1977, 61, 39-46.
- Artunkal A. A., Marley E., Stephenson J. D.: Some effects of intravenous prostaglandin E₂ and endotoxin in young chickens. Br. J. Pharmacol. 1977, 61, 29-37.
- Baert K., De Boever S., Duchateau L., De Backer P.: Sodium salicylate attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced adipisia, but not hypophagia, in broiler chickens. Br. Poult. Sci. 2005, 46, 144-148.
- Baert K., Duchateau L., De Boever S., Cherlet M., De Backer P.: Antipyretic effect of oral sodium salicylate after an intravenous E. coli LPS injection in broiler chickens. Br. Poult. Sci. 2005, 46, 137-143.
- Brattsand R., Linden M.: Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. Aliment. Pharmacol. Ther. 1996, 10, 81-90.
- Bye A., Lewis Y., O'Grady J.: Effect of a single oral dose of aspirin on the platelet aggregation response to arachidonic acid. Br. J. Clin. Pharmacol. 1979, 7, 283-286.
- Cooper K. E., Blahser S., Palkinson T. J., Merker G., Roth J., Zeisberger E.: Changes in body temperature and vasopressin content of brain neurons in pregnant and non pregnant guinea pigs during fever produced by Poly I:Poly C. Pflügers Arch. 1988, 412, 292-296.
- Couto C. G.: Zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego u psów i kotów. Weterynaria po Dyplomie 2000, 1, 41-46.
- Dinarello C. A., Bodel P. T., Atkins E.: The role of liver in the production of fever and in pyrogenic tolerance. Trans. Assoc. Am. Physicians 1968, 81, 334-344.
- Dudek K.: Wpływ lipopolisacharydu na wystąpienie i przebieg gorączki, kształtowanie się tolerancji pirogenowej oraz wskaźniki immunologiczne i zapalne u gołębi. Praca dokt., Wydział Medycyny Weterynaryjnej AR, Lublin 2007.
- Dudek K., Bednarek D.: Cellular immune response of pigeons in the conditions of endotoxin fever and pyrogenic tolerance. Pol. J. Vet. Sci. 2011, 14, 127-133.
- Dudek K., Bednarek D., Stwicki A. K., Rokita E., Studziński T.: The effect of LPS injections on non-specific immune response in affected pigeons. Pol. J. Vet. Sci. 2013, 16, 723-729.
- Flower R. J.: Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids. Br. J. Pharmacol. 1988, 94, 987-1015.
- Fraifeld V., Blaicher-Kulick R., Degen A. A., Kaplanski J.: Is hypothalamic prostaglandin E₂ involved in avian fever? Life Sci. 1995, 56, 1343-1346.
- Gray D. A., Ironside C. S., Maloney S. K.: Modulation of plasma antidiuretic hormone levels does not change the magnitude of the LPS-induced febrile response in Pekin ducks. J. Comp. Physiol. B 2000, 170, 315-320.
- Gray D. A., Maloney S. K., Kamerman P. R.: Lipopolysaccharide-induced fever in Pekin ducks is mediated by prostaglandins and nitric oxide and modulated by adrenocortical hormones. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005, 289, R1258-R1264.
- Gregorut F. P., Baptista L. C., Paulim A. S., Guerreiro J. R., Secato E. R., Macari M.: Influence of age on the febrile response to E. coli and S. typhimurium endotoxins in growing pullets. Br. Poult. Sci. 1992, 33, 769-774.
- Henderson B., Wilson M.: Cytokines induction by bacteria: beyond lipopolysaccharide. Cytokine 1996, 8, 269-282.
- Johnson R. W., Curtis S. E., Dantzer R., Bahr J. M., Kelley K. W.: Sickness behavior in birds caused by peripheral or central injection of endotoxin. Physiol. Behav. 1993, 53, 343-348.
- Johnson R. W., Curtis S. E., Dantzer R., Kelley K. W.: Central and peripheral prostaglandins are involved in sickness behavior in birds. Physiol. Behav. 1993, 53, 127-131.
- Jones C. A., Edens F. W., Denbow D. M.: Influence of age on the temperature response of chickens to Escherichia coli and Salmonella typhimurium endotoxins. Poult. Sci. 1983, 62, 1553-1558.
- Kaszowska M.: Budowa chemiczna i biosynteza lipopolisacharydu – ważnego składnika osłony komórkowej bakterii Gram-ujemnych. Post. Hig. Med. Dośw. 2004, 58, 333-342.
- Kluger M. J., Kozak W., Leon L. R., Soszynski D., Conn C. A.: Cytokines and fever. Neuroimmunomodulation 1995, 2, 216-223.
- Koutsos E. A., Klasing K. C.: The acute phase response in Japanese quail (Coturnix coturnix japonica). Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. 2001, 128, 255-263.
- Krzyszowski T., Przala J. (red.): Fiziologia zwierząt. Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne, Warszawa 2005.
- Leshchinsky T. V., Klasing K. C.: Divergence of the inflammatory response in two types of chickens. Dev. Comp. Immunol. 2001, 25, 629-638.
- Macari M., Furlan R. L., Gregorut F. P., Secato E. R., Guerreiro J. R.: Effects of endotoxin, interleukin-1 beta and prostaglandin injections on fever response in broilers. Br. Poult. Sci. 1993, 34, 1035-1042.
- Maloney S. K., Gray D. A.: Characteristics of the febrile response in Pekin ducks. J. Comp. Physiol. B 1998, 168, 177-182.
- Marais M., Maloney S. K., Gray D. A.: The development of endotoxin tolerance, and the role of hypothalamo-pituitary-adrenal function and glucocorticoids in Pekin ducks. J. Exp. Biol. 2011, 214, 3378-3385.
- Matsuura M., Kiso M., Hasegawa A., Nakano M.: Multistep regulation mechanisms for tolerance induction to lipopolysaccharide lethality in the tumor-necrosis-factor-alpha-mediated pathway. Eur. J. Biochem. 1994, 221, 335-341.
- Mazur-Gonkowska B., Koncicki A., Krasnodębska-Depta A.: Assessment of acute phase response in turkeys experimentally infected with Escherichia coli or haemorrhagic enteritis virus. Bull. Vet. Inst. Pulawy 2004, 48, 19-23.
- Nistico G., Marley E.: Central effects of prostaglandins E₂, A₁ and F₂alpha in adult fowls. Neuropharmacology 1976, 15, 737-741.
- Nomoto S.: Diurnal variations in fever induced by intravenous LPS injection in pigeons. Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol. 1996, 431, 987-989.
- Nomoto S.: LPS fever in pigeons. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1997, 813, 508-511.
- Nomoto S.: Role of prostaglandin E₂ and indomethacin in the febrile response of pigeons. Jpn. J. Physiol. 2003, 53, 253-258.
- Parosińska A., Pierzchała K.: Koncepcje oporności na aspirynę. Neurol. Neurochirurg. Pol. 2006, 40, 313-319.
- Pittman Q. J., Veale W. L., Cockeram A. W., Cooper K. E.: Changes in body temperature produced by prostaglandins and pyrogens in the chicken. Am. J. Physiol. 1976, 230, 1284-1287.
- Roth J., McClellan J. L., Kluger M. J., Zeisberger E.: Attenuation of fever and release of cytokines after repeated injections of lipopolysaccharide in guinea-pigs. J. Physiol. 1994, 477, 177-185.
- Soszynski D.: Mechanizmy wzbudzania tolerancji na powtarzane iniekcje pirogeny egzogennej. Post. Hig. Med. Dośw. 2000, 54, 537-551.
- Soszynski D., Kozak W., Szewczenko M.: Course of fever response to repeated administration of sublethal doses of lipopolysaccharides, polyinosinic:polycytidylic acid and muramyl dipeptide to rabbits. Experientia 1991, 47, 43-47.
- Traczyk W. Z., Trzebski A. (red.): Fiziologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
- Zeisberger E., Roth J.: Tolerance to pyrogens. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998, 856, 116-131.