

Wygaszanie reakcji zapalnej przez pochodne ω -3 i ω -6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych

Lesław FILIPCZYK¹

Antoni WYSTRYCHOWSKI²

¹Centrum Dializ Fresenius Nephrocare XII
w Tarnowskich Górach
Dyrektor: Lek. med. Kornel Pośpiech

²Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i
Chorób Przemiany Materii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Więcek

Słowa kluczowe:

- lipoksyny
- resolwiny
- protektyny
- stan zapalny
- kwas dokozaheksaenowy (DHA)
- kwas eiko-zapentaenowy (EPA)

Key words:

- lipoxins
- resolvins
- protectins
- inflammation
- docosahexaenoic acid (DHA)
- eicosapentaenoic acid (EPA)

Ostatnie dziesięciolecie przyniosło znaczący postęp w zakresie naszej wiedzy na temat przebiegu stanu zapalnego i jego wygaszania, do czego przyczyniło się odkrycie nowych autakoidów przeciwzapalnych, czyli lipoksyn, resolwin i protektyn. Substancje te są syntetyzowane z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: ω -6 arachidonowego (lipoksyny) oraz ω -3 eikozapentaenowego (resolwiny serii E) i dokozaheksaenowego (resolwiny serii D i protektyny). Proces ten (za wyjątkiem powstawania protektyn) wymaga interakcji dwóch typów komórek - produkt jednej z nich staje się substratem dla drugiej. Powstające mediatorzy są aktywne miejscowo, ulegając szybkiej inaktywacji, jednak ich właściwości mają zasadnicze znaczenie dla procesów ograniczania stanu zapalnego i zdrowienia. W niedalekiej przyszłości stabilne analogi tych związków mogą zmienić rokowanie i leczenie wielu chorób, w których etiopatogenezie dominuje przewlekły lub opaczny stan zapalny.

(NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 43-52)

The resolution of inflammation by ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids-derived mediators

During the last ten years our knowledge of inflammation and its resolution significantly increased, particularly owing to the discovery of new antiinflammatory autacoids, i.e. lipoxins, resolvins and protectins. They are synthesized from polyunsaturated fatty acids: ω -6 arachidonic (lipoxins), ω -3 eicosapentaenoic (E-series resolvins) and docosahexaenoic (D-series resolvins, protectins). To synthesize these substances (except protectins) two kinds of cells are necessary - product of one becomes substrate for another one. The secreted mediators are active locally and are rapidly inactivated; nonetheless their properties have fundamental importance for resolution of inflammation and recovery. In the near future stable analogs of these substances may change prognosis and treatment of many diseases with chronic or mistaken inflammation as their dominant etiopathogenesis.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 43-52)

Wstęp

Wygaszanie ostrego stanu zapalnego, jeszcze do niedawna uważane za proces bierny, dzięki odkrytym w ciągu ostatnich kilkunastu lat endogennym pochodnym kwasów tłuszczowych okazało się być procesem skoordynowanym i biochemicznie aktywnym, wiążącym się z miejscową syntezą wielu mediatorów, które umożliwiają homeostazę na poziomie tkanki. Mediatorzy te obejmują lipoksyny pochodzące z kwasu ω -6 arachidonowego, do niedawna uważanego za źródło jedynie prozapalnych autakoidów, oraz resolwiny i protektyny syntetyzowane z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ω -3 (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*). PUFA charakteryzują się obecnością dwóch lub więcej wiązań podwójnych w swojej cząsteczce, natomiast ω -6 i ω -3 oznacza położenie ostatniego wiązania podwójnego odpowiednio przy szóstym i przy trzecim atomie węgla licząc od końca łańcucha. Pierwsze badania dowodzące dobro-

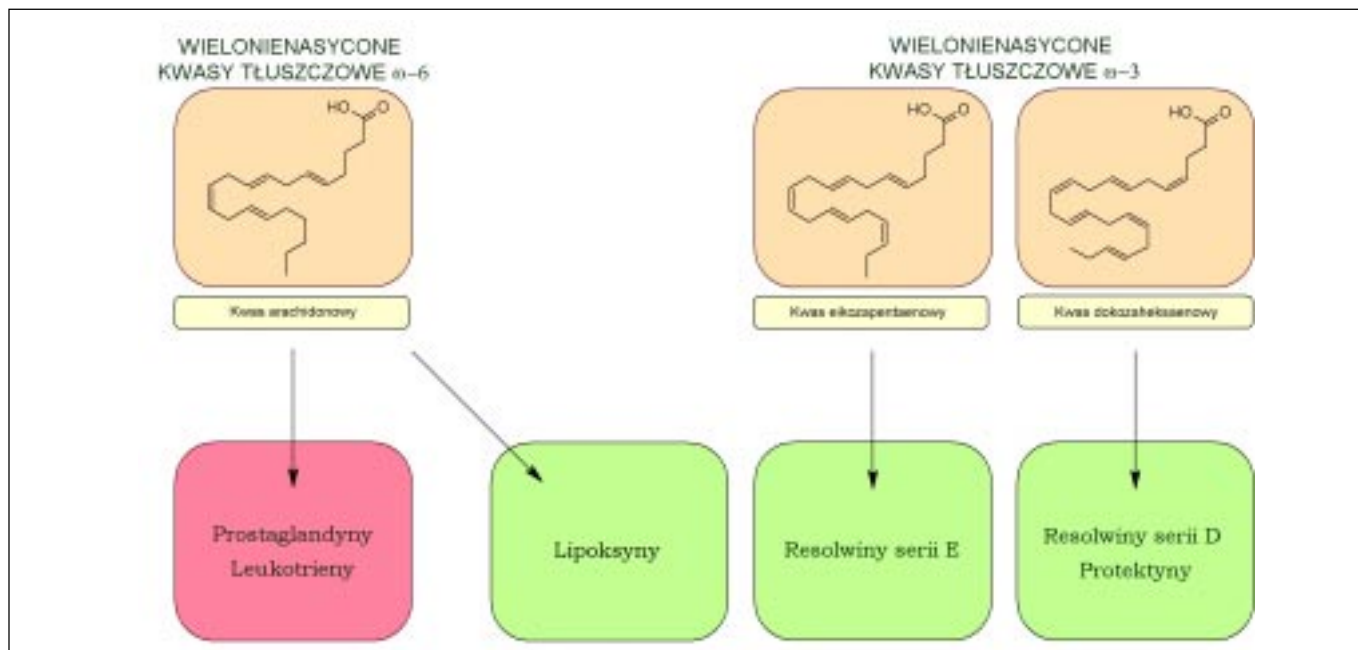
czynnego działania ω -3 PUFA opublikowano już w 1929 roku [12], a od ponad 20 lat pojawiają się doniesienia na temat korzystnego ich działania w chorobach nerek, niemniej do końca XX wieku nie były znane mechanizmy molekularne i komórkowe leżące u podstaw tego zjawiska. Dopiero w ostatniej dekadzie udało się wykryć w wysiękach zapalnych obecność nowych autakoidów, pochodnych wielonienasyconych kwasów ω -3, które mają zdolność wygaszania stanu zapalnego i które mogą się stać w przyszłości nową opcją terapeutyczną w leczeniu wielu chorób, charakteryzujących się niekontrolowanym lub przewlekłym stanem zapalnym z wszystkimi jego następstwami.

Lipoksyny - autakoidy inicjujące proces wygaszania stanu zapalnego

Odkrycie na początku lat 80-tych XX wieku mediatorów stanu zapalnego, czyli pochodzących z kwasu arachidonowego prostaglandyn i leukotrienów, było punktem

Adres do korespondencji:

Lek. med. Lesław Filipczyk
Centrum Dializ Fresenius Nephrocare XII
Tarnowskie Góry 42-612 ul. Pyskowska 47
Tel.: (32) 384 72 71, fax: (32) 382 73 62
e-mail: lef5@interia.pl



Rycina 1
Wielonienasycone kwasy tłuszczowe i ich pochodne.
Polyunsaturated fatty acids and their derivatives.

zwrotnym w zrozumieniu patofizjologii wielu chorób, umożliwiło wprowadzenie nowych metod leczenia i zostało uhonorowane przyznaniem nagrody Nobla w 1982 roku. Dopiero jednak w ostatnich latach okazało się, że gromadzące się w miejscu stanu zapalnego neutrofile (PMN, *polymorphonuclear leukocyte*), syntetyzujące i wydzielające czynniki prozapalne, z czasem stają się również źródłem autakoidów przeciwzapalnych, czyli lipoksyn. Są one syntetyzowane - podobnie jak prostaglandyny i leukotrieny - z kwasu ω -6 arachidonowego (ARA, *arachidonic acid*), z udziałem lipoksygenaz [56]. Fakt ten pozostaje w zgodzie z obserwacją, iż zapalenie jest zwykle procesem samoo ograniczającym się, w jego przebiegu następuje moment przełączenia syntezy cytokin prozapalnych na przeciwzapalne, co inicjuje zdrowienie. Zmiana fenotypu neutrofilii i włączenie ich w proces wygaszania stanu zapalnego są zależne od prostaglandyn E2 i D2 [58]. Zaburzenie tego procesu może prowadzić do przewlekania się stanu zapalnego, włóknienia tkanki i utraty jej właściwości.

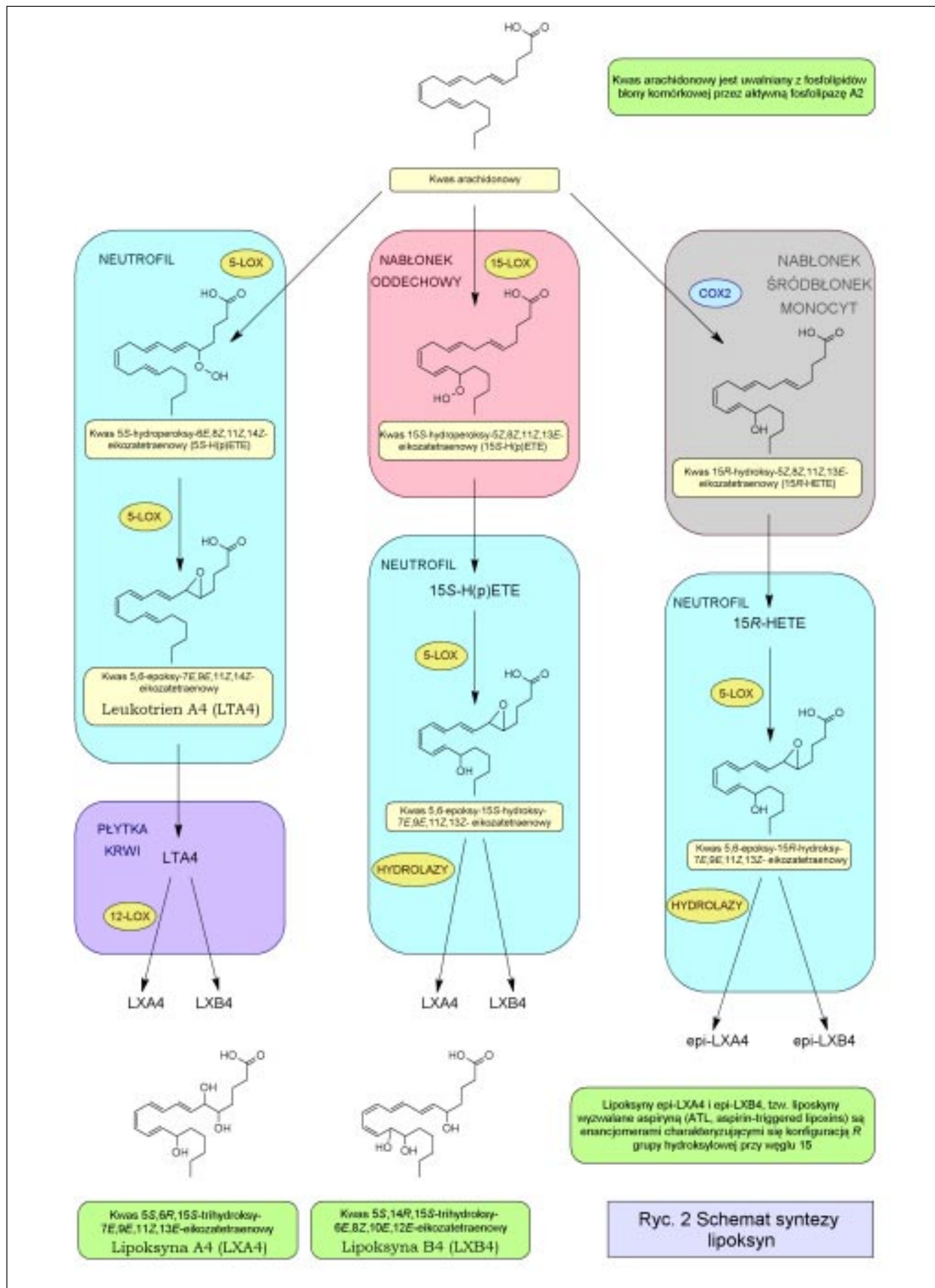
Synteza pochodzących z kwasu arachidonowego lipoksyn obejmuje trzy szlaki biochemiczne, w każdym z nich kluczową rolę odgrywa enzym lipoksygenaza-5 (5-LOX), zaangażowana w syntezę leukotrienów w czasie narastania stanu zapalnego. Interesujący przy tym jest fakt, iż w przypadku syntezy lipoksyn substrat pochodzi z jednych komórek, a produkt powstaje w innych. Zwykle powstający w leukocytach z ARA pod wpływem 5-LOX leukotrien A4 (LTA4) jest przekazywany do płytek krwi, gdzie w wyniku działania lipoksygenazy-12 (12-LOX) następuje jego przekształcenie do lipoksyn A4 (LXA4) i B4 (LXB4). Z kolei w komórkach nabłonkowych (np. dróg oddechowych) ARA może być substratem dla lipoksygenazy-15 (15-LOX), powstający kwas

15(S)hydroperoksyekoizatetraenowy (15(S)-H(p)ETE) zostaje przekazany do leukocyta, w którym 5-LOX konwertuje go do kwasu 5(S),6(S),15(S)-epoksyekoizatetraenowego, z którego w dalszym etapie w wyniku działania hydrolaz powstają LXA4 i LXB4 (p. rycina 2). W ostatnim czasie odkryto, iż lipoksyny mogą powstawać również w wyniku działania cyklooksygenazy-2 (COX-2), acetylowanej nieodwracalnie przez aspirynę, co ma miejsce w komórkach nabłonkowych, w śródbłonku i w monocytach. Produktem tak zmodyfikowanej COX-2 jest kwas 15(R)-hydroksyeikoizatetraenowy (15(R)-HETE), który z kolei w leukocytach staje się substratem dla 5-LOX. W efekcie powstają lipoksyny wyzwalane aspiryną (ATL, *aspirin-triggered lipoxins*) czyli 15-epi-LXA4 i 15-epi-LXB4 (p. rycina 2). Charakteryzują się one dwukrotnie dłuższym okresem półtrwania, ulegając katabolizmowi wolniej niż lipoksyny o konfiguracji S grupy hydroksylowej przy węglu w pozycji 15.

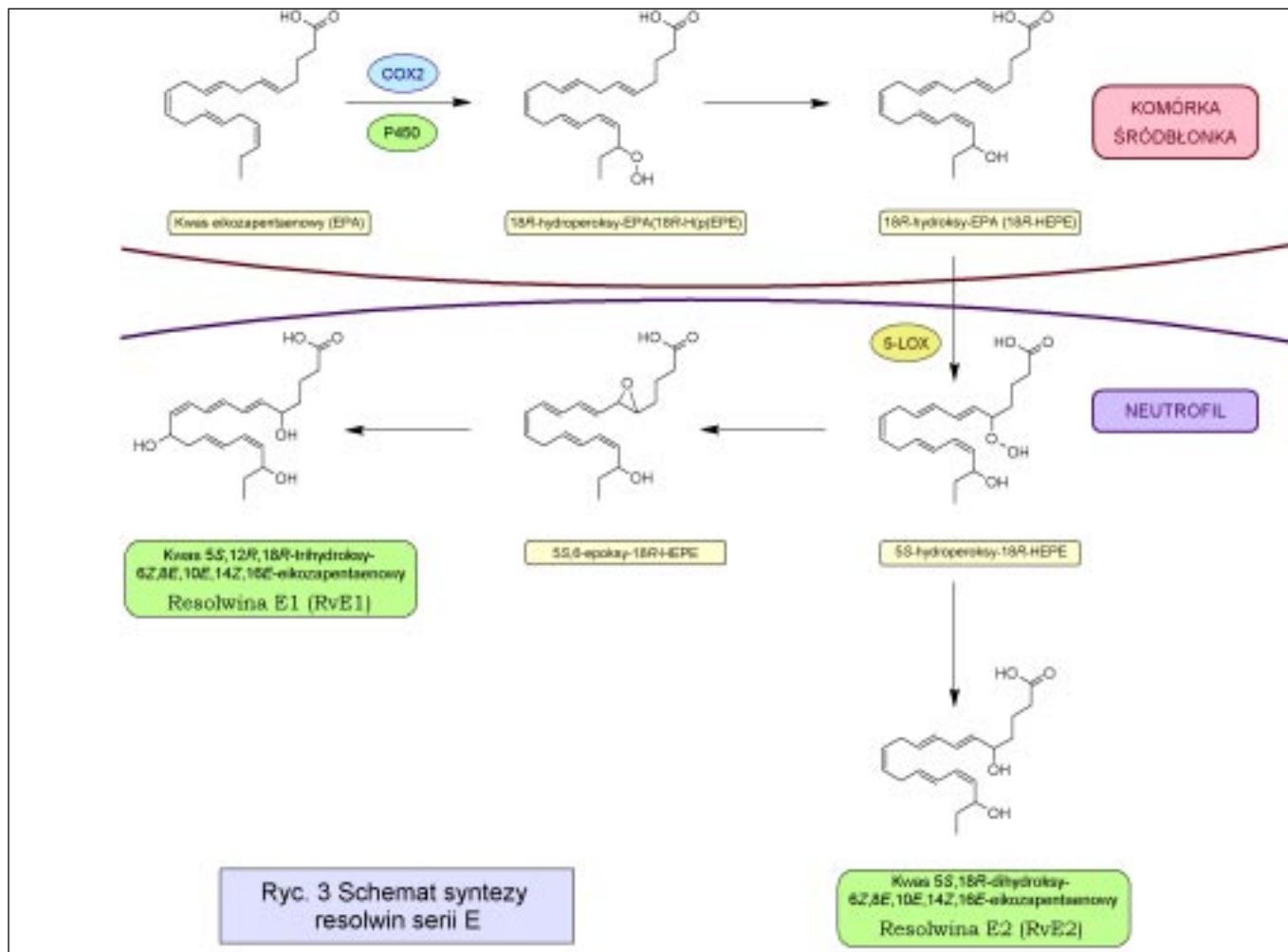
Lipoksyny są mediatorami, które aktywują fazę ograniczania i wygaszania stanu zapalnego - zmniejszając ekspresję molekuł adhezyjnych na powierzchni PMN hamują ich migrację do ogniska zapalnego [15], a modulując ekspresję molekuł CD11/18 na powierzchni leukocytów zmniejszają adhezję PMN-płytki i PMN-PMN [15]. Ponadto stymulują fagocytozę apoptotycznych PMN przez napływające komórki żerne [45] i hamują sekrecję TNF α (*tumor necrosis factor α* , czynnik martwicy guza α) przez limfocyty T, stanowiąc łącznik między komórkami należącymi do wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej [58]. Działanie LXA4 odbywa się za pośrednictwem receptora ALX (*lipoxin A4 receptor*), który należy do receptorów z rodziny GPCR (*G-protein-coupled receptors*, receptory sprzężone z białkami G). GPCR są zbudowane z łańcucha polipeptydowego, przenikającego sied-

miokrotnie przez błonę komórkową i wiążą różne chemokiny, neurotransmitery i składniki dopełniacza, aktywując białko G, które fosforyluje GDP do GTP, przenosząc sygnał do wnętrza komórki.

Dotychczas najlepiej poznano właściwości lipoksyny A4 (LXA4), która wykazuje, w różnych modelach doświadczalnych, działanie wygaszające i ograniczające stan zapalny m. in. w zapaleniu jelita grubego [21], astmie oskrzelowej [39], zapaleniu otrzewnej [8] czy w chorobach zapalnych przyzębia [60]. W przypadku chorób nerek opisywano zmniejszenie migracji neutrofilii i syntezy w nich leukotrienu LTB4 u chorych z ostrym popaciorkowcowym kłębuszkowym zapaleniem nerek, którym podawano LXA4 [65]. Podobnie odnotowano, iż LXA4 hamuje, indukowaną przez leukotrien LTD4, proliferację komórek mezangium, powodującą progresję uszkodzenia kłębuszków nerkowych [43]. W ostatnim czasie opublikowano wyniki badania oceniającego znaczenie lipoksyn w przypadku przeszczepiania narządów litych, w którym udowodniono hamowanie aktywacji kalcyneuryny w neutrofilach oraz poprawę przeżycia przeszczepionej nerki pod wpływem lipoksyny A4 [40]. Korzystne efekty podawania lipoksyn opisywano także w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach: w zapaleniu nerek z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszka nerkowego, pod wpływem analogu lipoksyny A4 obserwowano redukcję ilości neutrofilii naciekających mezangium [49], zaś ekspozycja szczurzych komórek mezangialnych na LXA4 wykazała zmniejszenie syntezy interleukin IL-1 β i IL-6 oraz hamowanie rozplemu komórek mezangialnych stymulowanych przez TNF- α [66]. Udowodniono również, że podawanie stabilnego analogu LXA4 w doświadczalnym niedokrwienno-reperfuzyjnym uszkodzeniu nerek u gryzoni ma działanie protek-



Rycina 2
Schemat syntezy lipoksyn.
Synthesis of lipoxins.



Ryc. 3 Schemat syntezy resolwin serii E

Rycina 3
Schemat syntezy resolwin serii E.
Synthesis of E-series resolvins.

cyjne, hamując ekspresję genów wielu molekuł zaangażowanych w ten proces (np. interleukiny-6, interferonu- γ , aneksyny III, lipokaliny-2, β -tubuliny) [35].

Podobnie jak wszystkie autakoidy, lipoksyny są szybko generowane w odpowiedzi na działający bodziec, są aktywne miejscowo, by niezwłocznie ulec inaktywacji pod wpływem dehydrogenazy 15-hydroksyprostaglandynowej (15-PGDH, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase) i oksydoreduktazy eikozanoidowej (EOR, eicosanoid oxidoreductase). Mając na uwadze ich korzystne właściwości, zsyntetyzowano ich zmodyfikowane analogi odporne na rozkład enzymatyczny i cechujące się przedłużonym okresem półtrwania oraz podobną bioaktywnością. Obecnie prowadzone badania koncentrują się na możliwościach ich zastosowania jako leków w praktyce klinicznej.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3 i ich znaczenie w nefrologii

Kolejne etapy procesu wygaszania stanu zapalnego wymagają zaangażowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ω -3 i ich pochodnych, czyli resolwin i proktyn. W organizmie człowieka szczególne znaczenie mają dwa wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3: kwas dokozaheksaenowy (DHA, *docosahexaenoic acid*) i kwas eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*). DHA wykrywa się głównie w siat-

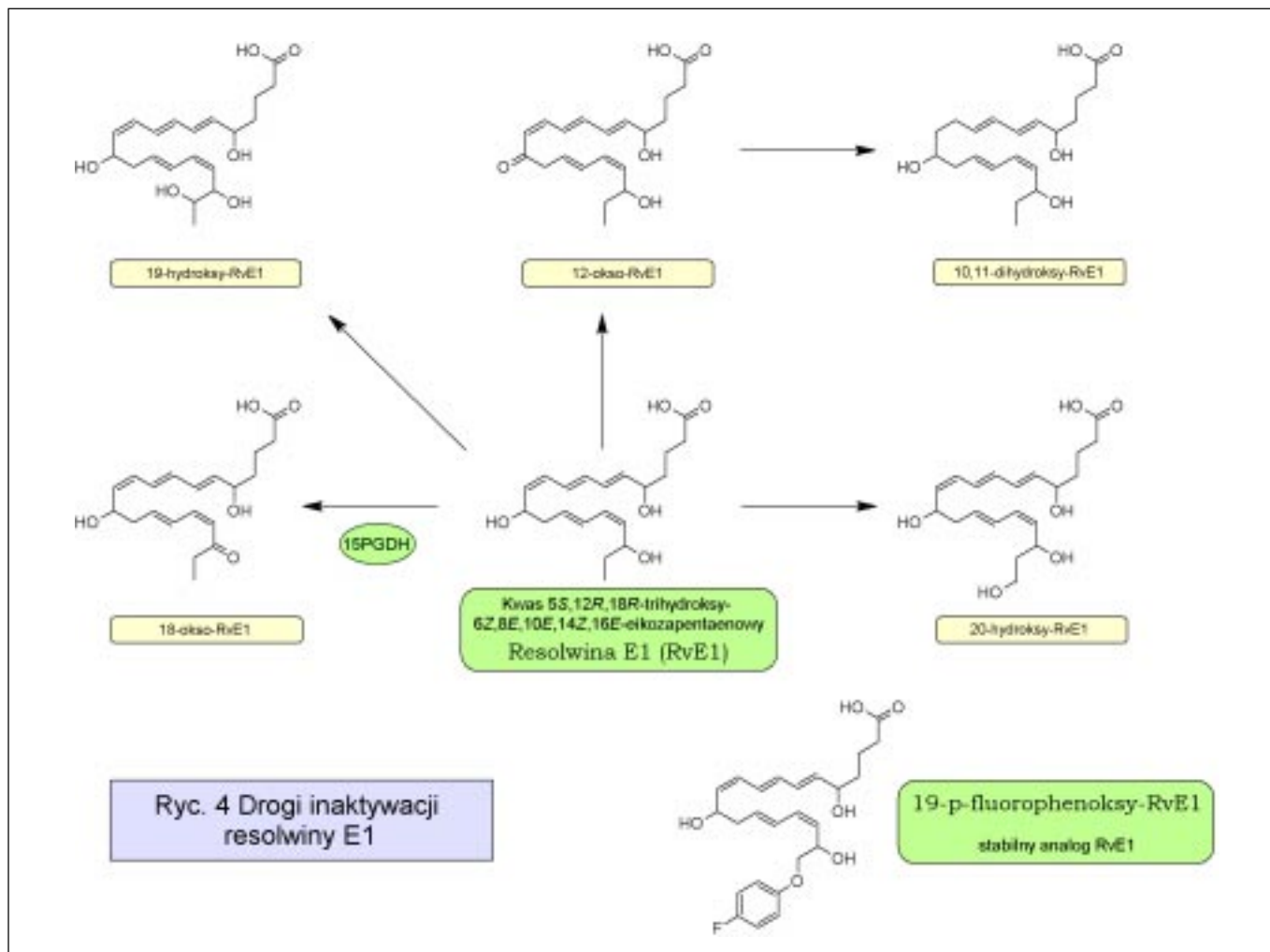
kówce, korze mózgu, śledzionie, erytrocytach i w nasieniu, a jego zawartość w organizmie ocenia się na 1,3-5% wszystkich kwasów tłuszczowych. Z kolei EPA znajduje się głównie w mięśniach, wątrobie, śledzionie i erytrocytach i stanowi 0,5-2,8% kwasów tłuszczowych organizmu [7,33]. Tak duże zróżnicowanie wyników oceny zawartości tych kwasów w ustroju jest pochodną zmiennej ich zawartości w diecie. Możliwe jest powstawanie de novo kwasów EPA i DHA u zdrowych ludzi z kwasu α -linolenowego, jednak proces ten ma niewielkie nasilenie - proporcja konwertowanego kwasu α -linolenowego do EPA wynosi 0,2-8%, a stopień konwersji do DHA to zaledwie 0,05-4% [11,32]. Dlatego ludzie wymagają diety z odpowiednią zawartością kwasów ω -3, choć uważa się, że nadmierna suplementacja może osłabić i tak niską syntezę wyjściową endogennych kwasów, stąd np. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca, aby dobowe spożycie w diecie EPA i DHA wynosiło 0,3-0,5g/d [36].

Obecność kwasów EPA i DHA, będących prekursorami autakoidów o działaniu przeciwzapalnym, stwierdza się w miejscu objętym stanem zapalnym już po 1 godzinie od zadziałania bodźca wywołującego ten stan, a ich lokalnie zwiększona zawartość utrzymuje się przez kolejne 48 godzin [32]. W tym wczesnym okresie reakcji zapalnej obserwuje się dwa szczyty wzrostu

ich stężenia - pierwszy związany jest z napływem tych kwasów do miejsca zapalenia z krwi, łącząc z transportującą je albuminą. Drugi szczyt stężeń wiąże się z uwolnieniem DHA i EPA z fosfolipidów błon komórkowych w wyniku działania aktywowanej fosfolipazy A2 [23].

Obserwacje dowodzące korzystnych efektów stosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ω -3 w chorobach nerek pojawiają się od prawie 20 lat, jednak szczegółowe wyjaśnienie mechanizmów zaangażowanych w te procesy wciąż nie jest ostatecznie poznane.

Opublikowano wiele badań oceniających wpływ podawania ω -3 PUFA na występowanie nerkowych powikłań cukrzycy, stwierdzając m. in. zmniejszenie ryzyka albuminurii u chorych z cukrzycą typu 1 [46] oraz zwolnienie progresji albuminurii u starszych osób, chorujących na cukrzycę typu 2 [61]. Badanie szczurów, u których podaniem streptozotocyny wywołano cukrzycę, wykazało, że dieta bogata w wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3 hamuje rozwój zmian charakterystycznych dla cukrzycowej choroby nerek: stwardnienia kłębuszków nerkowych, zmian włóknistych w śródmiąższu i zmniejszenia ekspresji białek podocytów (nefryny i nestyny) oraz redukuje albuminurię do stężenia obserwowanego u zwierząt bez cukrzycy, efekty te prawdopodobnie są związane z zahamowaniem ekspre-



Rycina 4
Drogi inaktywacji resolwiny E1.
Inactivation pathways of E1-resolvin

sji TGF- β pod wpływem ω -3 PUFA [22].

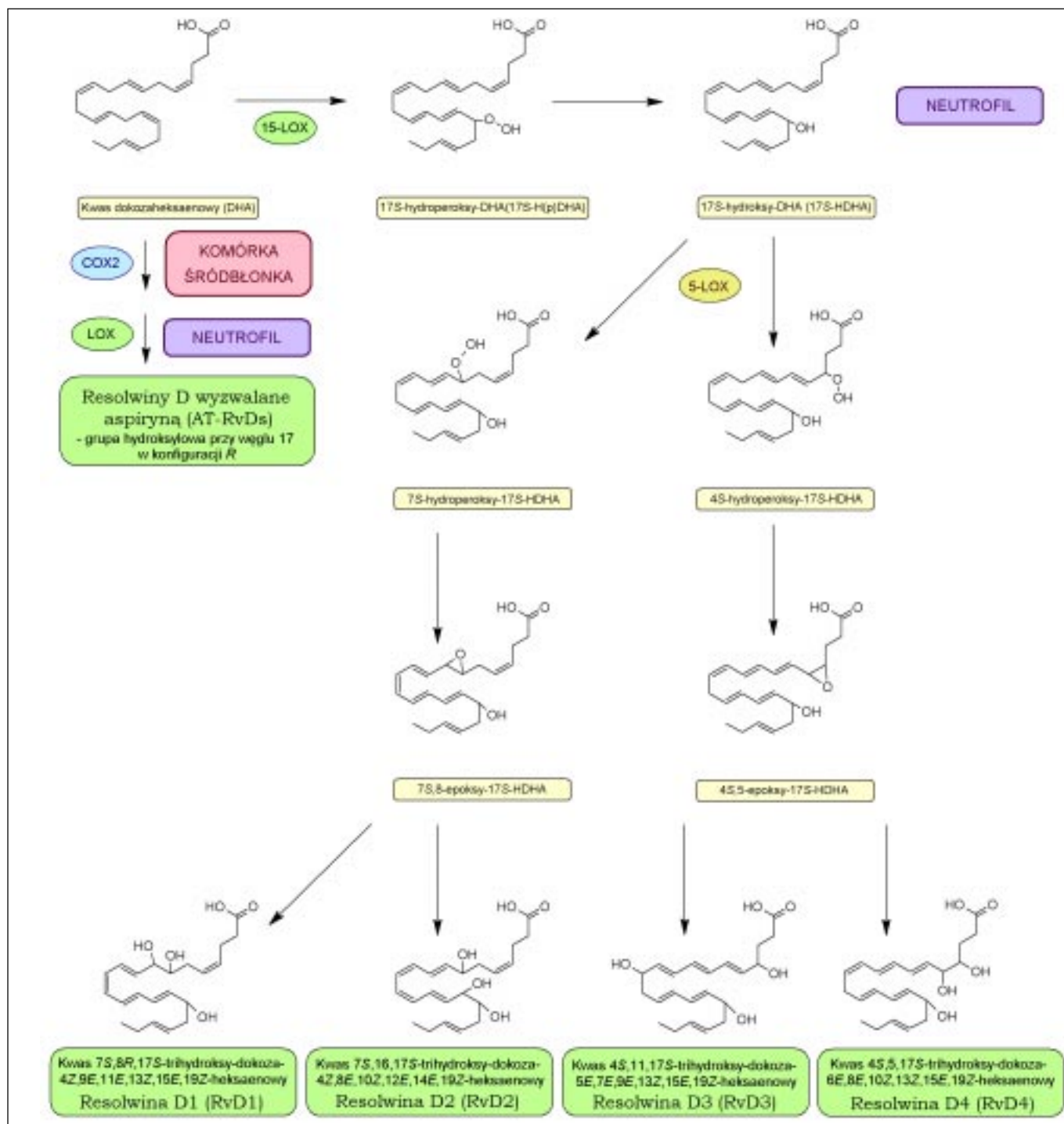
Oceniano również metabolizm i znaczenie ω -3 PUFA u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii. Osoby te charakteryzują się niskimi stężeniami tych kwasów w surowicy oraz zmniejszoną ich zawartością w błonach komórkowych, w porównaniu do osób zdrowych. U chorych tych jednocześnie odnotowano wyższą zawartość kwasu arachidonowego w błonach komórkowych [42]. Suplementacja kwasów ω -3 u chorych z przewlekłą chorobą nerek prowadzi do obniżenia hipertriglicydemii, co może się wiązać z redukcją powikłań sercowo-naczyniowych [10]. Zwiększona podaż kwasów ω -3 indukuje zmianę składu fosfolipidów błon komórkowych, przez wzrost zawartości EPA i DHA kosztem kwasu arachidonowego, co - biorąc pod uwagę te same miejsca wiążące w obrębie metabolizujących je enzymów (cyklooksygenaz i lipoksygenaz) - skutkuje zmianą profilu powstających produktów i ograniczeniem stresu oksydacyjnego, który jest nasilony w schyłkowej niewydolności nerek [1,67]. Opisano także dobroczynny wpływ podawania oleju rybiego chorym z nowożytowaną przetoką tętniczo-żylną, stwierdzając w czasie dwunastomiesięcznej obserwacji, częściej niż u osób otrzymujących *placebo*, zachowaną drożność przetoki [55].

ki [55].

W modelach niedokrwienno-reperfuzyjnego uszkodzenia nerek wykazano, iż dieta bogata w DHA zmniejsza syntezę TNF α i ekspresję iNOS (*inducible nitric oxide synthase*, indukowalna postać syntazy tlenu azotu, znajdująca w cewkach nerkowych, mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, makrofagach, fibroblastach) [34]. TNF α nasila stan zapalny i apoptozę komórek w niedokrwionej nerce, a podostanie przeciwciał anty-TNF α lub antagonisty receptora TNF α zmniejsza nasilenie uszkodzeń. Z kolei efektem aktywacji iNOS jest synteza tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) w wysokich stężeniach, co w obecności wolnych rodników tlenowych prowadzi do peroksydacji lipidów, uszkodzenia DNA oraz modyfikacji reszt tyrozynowych białek, powodującej zmianę ich konformacji. Te toksyczne efekty wysokich stężeń NO pozostają w opozycji do efektu wazodylatorycznego, który obserwujemy w przypadku ok. 1000-krotnie niższych jego stężeń, gdy jest on syntetyzowany przez eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*, izoforma syntazy tlenu azotu obecna w śródbłonku). Precyzyjne wyjaśnienie mechanizmów odpowiedzialnych za zmianę aktywności genów kodujących TNF α i iNOS w wyniku działania DHA wymaga dalszych badań. Postulowano, iż DHA hamuje czynnik transkrypcyjny IRF-1

(*interferon regulatory factor 1*, czynnik regulacyjny interferonu), którego gen ulega aktywacji pod wpływem cytokin prozapalnych [34]. IRF-1 stymuluje transkrypcję genów zarówno dla iNOS jak i dla TNF α . DHA może też oddziaływać z innymi czynnikami transkrypcyjnymi, regulującymi ekspresję genów, które poprzez swoje białkowe produkty wpływają na procesy uszkodzenia tkanek. Efekt taki udowodniono dla jądrowych receptorów steroidowych, aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptors*) [54].

Korzystne efekty stosowania DHA w ostrym, niedokrwienno-urazowym uszkodzeniu nerek wykazano w badaniach doświadczalnych na gryzoniach - po podaniu dootrzewnowym u myszy DHA związanego z albuminą (po podaniu parenteralnym samego DHA powstają toksyczne micelle) obserwowano znacząco mniejszy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy po 24 godzinach reperfuzji. Wykazano również zahamowanie wzrostu zawartości w nerce mRNA dla TNF α i iNOS, a efekt ten uzyskiwano nawet po podaniu DHA dopiero po 4 godzinach reperfuzji nerki [34]. Podobnie, zmniejszenie niedokrwienno-urazowego uszkodzenia nerek obserwowano u psów, u których przez 6 tygodni przed doświadczalnym niedo-



Rycina 5
Schemat syntezy resolwin serii D.
Synthesis of D-series resolvins.

krwieniem narządu stosowano dietę bogatą w wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3 [48]. Z kolei, w przypadku nefrotoksyczności indukowanej przez cyklosporynę, dobroczynny wpływ tych kwasów zaobserwowano na modelu zwierzęcym [19] potwierdzono również u ludzi [29]. Stwierdzono także, że ekspozycja ludzkich komórek mezangialnych na angiotensynę II w obecności EPA lub DHA wiąże się z hamowaniem, indukowanej przez ten peptyd, ekspresji genów TGF β (*transforming growth factor beta*, transformujący czynnik wzrostu), fibronektyny i kolagenu IV, co skutkuje zwolnieniem procesu włóknienia [53].

Nadmienić należy, iż postulowane w

przytoczonych badaniach mechanizmy działania ω -3 PUFA w wielu przypadkach nie były poparte analizą biochemiczną i nie można wykluczyć, iż są one pośredniczone przez pochodne tych kwasów, tj. resolwiny i protektyny.

4. Pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ω -3 i ich rola w wygaszaniu stanu zapalnego

4.1 Resolwiny

Resolwiny są grupą autakoidów zidentyfikowanych w wysięku zapalnym, których synteza wiąże się z wygaszaniem stanu zapalnego i dla których prekursorami są wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3. Okre-

ślenie „resolwiny” zostało wprowadzone w 2002 roku przez *Serhana*, dla podkreślenia ich roli jako mediatorów zaangażowanych w wycofywanie się zapalenia (*resolution-phase interaction products*) [59]. W zależności od rodzaju kwasu ω -3 z którego są syntetyzowane, wyróżniamy resolwiny serii D i E. Resolwiny serii D są syntetyzowane z DHA, a serii E - z EPA.

4.1.1 Resolwiny serii E

a) Synteza

Pierwszy etap biosyntezy resolwin serii E odbywa się w komórkach śródbłonna naczyń, gdzie enzym cyklooksygenaza COX2, acetylowana nieodwracalnie

przez aspirynę w pozycji 516Ser [5], wprowadza do cząsteczki kwasu eikozapentaenowego EPA grupę 18(R)-hydroperoksydową. Powstający kwas 18(R)-hydroperoksy-eikozapentaenowy (18(R)-H(p)EPE) jest następnie szybko redukowany do kwasu 18(R)-hydroksyeikozapentaenowego (18(R)-HEPE) i przekazywany z komórki śródbłonna do neutrofila, w którym pod wpływem lipoksygenazy-5 (5-LOX) zostaje przyłączona grupa 5(S)-hydroperoksydowa. W dalszym etapie 5(S)-hydroperoksy-18(R)-HEPE jest konwertowany poprzez 5(S),6-epoksy-18(R)-HEPE do resolwiny E1 (RvE1), która biochemicznie jest kwasem 5(S), 12(R), 18(R)-trihydroksy-6(Z),8(E),10(E),14(Z),16(E)-eikozapentaenowym. Alternatywnie 5(S)-hydroperoksy-18(R)-HEPE może ulegać redukcji do kwasu 5(S),18(R)-dihydroksy-eikozapentaenowego czyli resolwiny E2 (RvE2) (p. ryc. 3). Nadmienić należy, iż synteza substancji wyjściowej dla RvE1 i RvE2 czyli 18(R)-H(p)EPE, nie jest bezwzględnie uzależniona od acetylacji COX-2 przez aspirynę, gdyż związek ten może również powstawać z EPA pod wpływem monoooksydazy cytochromu P450, pochodzącej z drobnoustrojów [3].

b) Działanie

Resolwiny serii E działają na komórki sąsiadujące z syntetyzującym je neutrofilem, ulegając dość szybkiej inaktywacji. Dotychczas lepiej poznano właściwości RvE1, która była oceniana w wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na modelach zwierzęcych. Wykazano, iż hamuje ona migrację zarówno neutrofilów, jak i komórek dendrytycznych do ogniska zapalnego oraz redukuje syntezę interleukiny-12 (IL-12) [5]. W wyniku jej działania zmniejsza się ilość molekuł adhezyjnych na powierzchni leukocytów (L-selektyny i CD18), hamowana jest również agregacja płytek krwi zależna od ADP i tromboksanu [15]. W miejscu objętym stanem zapalnym produkcja IL-8 i TNF α znacząco się zmniejsza pod wpływem RvE1 [15]. Do tej pory odkryto dwa receptory, za pośrednictwem których RvE1 wywiera swoje działanie na komórki docelowe - są to receptor ChemR23 obecny głównie na powierzchni makrofagów i komórek dendrytycznych, czyli komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cells*) oraz receptor leukotrienowy BLT1 wykrywany głównie na powierzchni neutrofilów [2,4]. Związanie RvE1 z ChemR23 skutkuje zablokowaniem indukowanej przez TNF α aktywacji czynnika jądrowego NF- κ B. W rezultacie migracja APC oraz synteza cytokin (IL-12, IL-6, IL-8) przez te komórki są znacząco zmniejszone [4]. Z kolei receptor BLT1 cechuje się wysokim powinowactwem do leukotrienu LTB $_4$. Cytokina ta jest syntetyzowana przez uaktywnione leukocyty i jest silnym chemotaktantem dla neutrofilii, makrofagów i eozynofili. Zablokowanie receptora BLT1 przez RvE1 prowadzi do osłabienia sygnału pozapalnego, zależnego od leukotrienu LTB $_4$, co ma znaczenie w samoograniczeniu migracji neutrofilów do miejsca objętego stanem zapalnym [4,57].

Wszystkie te korzystne efekty działania resolwin serii E zaobserwowano w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, wykazując np. zmniejszenie nacieków neu-

trofilowych i syntezy cytokin prozapalnych u myszy z zapaleniem otrzewnej [2], zapaleniem jelita grubego [6] czy astmą oskrzelową [27]. Resolwiny E powodowały też zmniejszenie nacieków zapalnych i resorpcji tkanki kostnej w zapaleniu przyzębia u królików [26] oraz redukcję patologicznego nowotworzenia naczyń siatkówki w retinopatii indukowanej podawaniem tlenu u noworodków mysich [13].

c) Rozkład

Dotychczas opisano kilka możliwych dróg inaktywacji resolwiny E1 (p. rycina 4). W tkance płucnej gryzoni możliwa jest dehydrogenacja grupy hydroksylowej przy węglu w pozycji 18 pod wpływem dehydrogenazy 15-hydroksyprostaglandynowej - powstająca 18-okso-RvE1 jest nieaktywna metabolicznie [5]. Z kolei w ludzkich neutrofilach główną drogą konwersji jest C-20 hydroksylacja, jednak powstająca 20-hydroksy-RvE1 zachowuje częściowo aktywność resolwiny E1 [5]. Poza tym opisano również hydroksylację C-19 resolwiny E1 i dehydrogenację jej grupy hydroksylowej C-12 z następującą przemianą do 10,11-dihydroksy-RvE1 [31]. Obecnie nie wiadomo czy powstające w tych przemianach metabolity są tylko produktami degradacji, czy też posiadają nowe, nieodkryte jeszcze właściwości. Niemniej dotychczasowe wyniki badań umożliwiły zaprojektowanie i zsyntetyzowanie stabilnego, odpornego na szybki rozkład, analogu RvE1 czyli 19-p-fluorofenoksy-RvE1, który zachowuje właściwości związku wyjściowego. Fakt ten daje nadzieję na uzyskanie w przyszłości nowego narzędzia terapeutycznego do leczenia wielu chorób, charakteryzujących się przewlekłym lub opacznym stanem zapalnym.

4.1.2. Resolwiny serii D

a) Synteza

Resolwiny serii D (RvD, *resolvins D-series*) są kolejną grupą endogennych mediatorów zaangażowanych w wygaszanie stanu zapalnego i choć nie zostały one dotychczas tak dokładnie zbadane jak RvE, jednak wiadomo, że ich biosynteza z kwasu dokosaheksaenowego DHA ma wiele cech wspólnych ze szlakami prowadzącymi do powstania resolwin serii E. W tym przypadku wytwarzanie biologicznie czynnych związków również może przebiegać dwoma szlakami: zależnym od acetylowanej aspiryny cyklooksygenazy-2 w komórkach śródbłonna, gdzie z DHA powstaje kwas 17(R)-hydroksy-DHA, dalej konwertowany w leukocytach z udziałem lipoksygenazy do 17(R)-resolwiny D1 do D4 (p. rycina 5). Podgrupa ta, charakteryzująca się obecnością grupy hydroksylowej w konfiguracji R przy węglu w pozycji 17, nazywana jest resolwinami serii D wyzwalanymi aspiryną (AT-RvDs, *aspirin-triggered resolvins D-series*) [63]. Drugi szlak wiodący do powstania RvD jest niezależny od aspiryny, biorą w nim udział tylko lipoksygenazy leukocytów, a powstające resolwiny różnią się od poprzedniej podgrupy położeniem grupy hydroksylowej - tutaj jest ona w konfiguracji S przy węglu w pozycji 17 [30]. Niemniej, pomimo stwierdzenia różnic w konfiguracji tych dwóch grup resolwin D, nie udowodniono, aby miały one wpływ na ich właściwości i aktywność.

b) Działanie

Wykazano, że RvD1 wywiera swoje działanie poprzez oddziaływanie z dwoma typami receptorów, obecnie głównie na powierzchni komórek żernych (neutrofilii, makrofagów i monocytów). Jeden z tych receptorów to ALX, czyli receptor dla lipoksyny A4, a drugi to GPR32, również należący do rodziny receptorów GPCR (p. wyżej) [37]. Nadmienić należy, iż mimo że resolwina D1 wiąże się z receptorem dla LXA4, autakoid ten jest syntezowany w późniejszym etapie wygaszania stanu zapalnego i odrębnymi niż lipoksyna A4 szlakami.

Efekty działania resolwin serii D są zbliżone do RvE: zmniejszają naciek neutrofilii w przypadku indukowanego zapalenia otrzewnej u myszy [30], hamują migrację PMN przez śródbłonek do ogniska zapalnego [59], redukują patologiczne nowotworzenie naczyń siatkówki w retinopatii [13]. W ostatnim czasie opisano również korzystne działanie resolwiny RvD1 przejawiające się zapobieganiem uszkodzeniom niedokrwienno-reperfuzyjnym nerek myszy. Kluczową rolę w wystąpieniu uszkodzeń narządowych w tym przypadku odgrywają neutrofile, które ulegają aktywacji pod wpływem miejscowego niedokrwienia i niedotlenienia, by po przywróceniu przepływu krwi powodować wtórne uszkodzenia narządowe, które mają wiele cech ostrego stanu zapalnego. W badaniach doświadczalnych udowodniono wzrost stężenia DHA w nerce oraz nasiloną syntezę RvD i PD1 (protektyny - p. niżej) w odpowiedzi na niedokrwienie narządu [18]. Zaobserwowano również, iż podawanie resolwiny D1 (ale również analogu RvE1) zarówno przed wystąpieniem niedokrwienia jak i 10 minut po zapoczątkowaniu reperfuzji, redukuje naciek neutrofilii w nerkach, zmniejsza włóknienie i bliznowacenie śródmiąższu oraz zapobiega poniedokrwieniemu wzrostowi kreatyninemia mierzonej po 24 i 48 godzinach reperfuzji [18]. Wykorzystanie tych obserwacji może w przyszłości zaowocować poprawą wyników leczenia chorych z ischemiczną ostrą niewydolnością nerek - najczęstszą postacią ostrej niewydolności tego narządu, obarczoną wysoką śmiertelnością i powodującą odległe następstwa w postaci niewydolności przewlekłej.

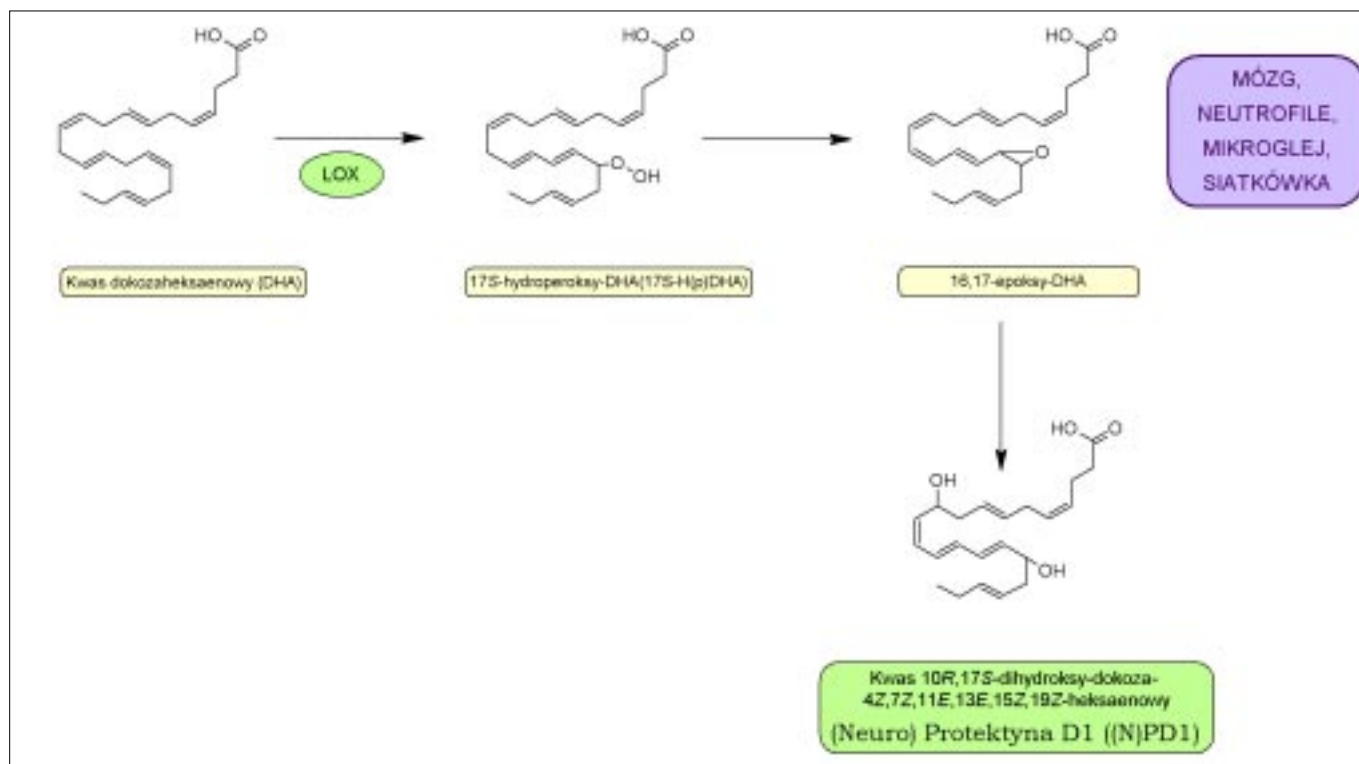
c) Rozkład

Wkrótce po zadziałaniu na komórki docelowe, resolwiny serii D są inaktywowane, ulegając enzymatycznemu rozkładowi z udziałem oksydoreduktazy eikozanoidowej do znacznie mniej bioaktywnych 8-okso-RvD i 17-okso-RvD. Udowodniono przy tym, iż AT-RvDs dzięki konfiguracji R przy węglu 17, są bardziej odporne na rozkład niż w przypadku resolwin D o konfiguracji S [63].

4.2. Protektyny

a) Synteza

Kwas dokosaheksaenowy DHA jest także - poza resolwinami serii D - prekursorem dla syntezy protektyn, które również odgrywają ważną rolę w procesie wygaszania stanu zapalnego. Początkowo DHA jest konwertowany przez lipoksygenazę do kwasu 17(S)-H(p)DHA i - w dalszym etapie - przez epoksydację i hydroksylację do 10,17(S)-



Rycina 6
Schemat syntezy protektyny D1.
Synthesis of D1-protectin.

dokosatrienu, czyli kwasu 10(R),17(S)-dihydroksydokoza-4(Z),7(Z),11(E),13(E),15(Z),19(Z)-heksaenowego (p. rycina 6). Substancja ta nazywana jest protektyną D1 (PD1, *protectin D1*), a kiedy proces syntezy zachodzi w tkance nerwowej - neuroprotektyną D1 (NPD1, *neuroprotectin D1*). Poza mózgiem, proces syntezy PD1 ma miejsce w leukocytach, komórkach mikrogleju (nieneuronalne komórki ośrodkowego układu nerwowego, kontrolujące homeostazę i biorące udział w odpowiedzi immunologicznej) i w komórkach siatkówki.

b) Działanie

Właściwości protektyn jako czynników wygaszających stan zapalny polegają na ograniczaniu migracji neutrofilii do ogniska zapalnego, co udowodniono w indukowanym zapaleniu otrzewnej [30]. Obserwowano również, że jednoczesne podanie PD1 i lipopolisacharydu (LPS) powoduje zmniejszenie aktywacji makrofagów indukowanej przez LPS, co tłumaczy się wpływem PD1 na szlaki sygnałowe zależne od receptorów Toll-podobnych (TLR, *Toll-like receptors*), gdyż LPS działa głównie poprzez receptory TLR4 i TLR2 [18]. W ostrym uszkodzeniu niedokrwiennym protektyny, podobnie jak resolwiny serii D, zmniejszają nasilenie uszkodzeń narządowych, przy czym ilość produkowanej PD1 przewyższa syntezę RvD1. Jednak w przypadku protektyn, ich skuteczność potwierdzono tylko przy podawaniu przed rozpoczęciem niedokrwienia. Zaobserwowano również, że PD1 w mniejszym stopniu niż resolwiny serii D redukuje nasilenie zmian włóknistych w niedokrwiennej nerce [18]. Udowodniono, że protektyna D1, w niedokrwiennym uszkodzeniu nerek, wywiera swoje działanie m. in. poprzez

wzmocnienie ekspresji oksygenazy hemowej -1 (HO-1, *heme-oxygenase-1*), której aktywacja wiąże się z procesami antyoksydacyjnymi i przeciwzapalnymi [24].

Przeprowadzono wiele badań oceniających rolę NPD1w tkance nerwowej, dowodzących, że czynnik ten w przypadku udaru mózgu zmniejsza uszkodzenie komórek nerwowych i poprawia ich przeżycie, poprzez redukcję napływu neutrofilów [44]. Uzyskane dane mogą w najbliższych latach przyczynić się do zmiany sposobu leczenia i rokowania u wielu chorych, trafiających do oddziałów neurologicznych; problemem pozostaje tylko zsyntetyzowanie stabilnych analogów neuroprotektyn i opracowanie schematów ich dawkowania. Pomimo jednak poznania efektów działania PD1, nieznanne pozostają receptory, które pośredniczą w przeniesieniu sygnału do komórek docelowych.

5. Podsumowanie

Dzięki odkryciom ostatnich kilku lat jasne stają się mechanizmy leżące u podstaw dobroczynnego efektu suplementacji w diecie kwasów tłuszczowych ω -3 w różnych stadiach chorobowych. Dowiedziono na przykład, że dożylna podaż PUFA ω -3 prowadzi do klinicznej poprawy u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [38], a podawanie ich zdrowym ochotnikom zmniejsza gorączkę indukowaną podaniem lipopolisacharydu [52]. Dieta bogata w pokarmy zawierające kwasy tłuszczowe ω -3 poprawia kontrolę ciśnienia skurczowego krwi i obniża stężenie lipoprotein o niskiej gęstości u kobiet chorujących na nadciśnienie tętnicze w okresie pomenopauzalnym [64]. Szereg obserwacji wskazuje ponadto na potencjalne korzyści ze stosowania tych kwasów w

leczeniu astmy, łuszczycy i osteoporozy pomenopauzalnej [51]. Obecnie wiadomym jest także, iż upośledzone wygaszanie stanu zapalnego może leżeć u podstaw choroby *Alzheimera* [41] i miażdżycy, w której kluczową rolę odgrywa nadmierna aktywność lipoksygenazy-5 i produkcja cytokin prozapalnych, głównie leukotrienów [45,62]. Upośledzenie endogennych procesów zaangażowanych w wygaszanie stanu zapalnego zostało też opisane w przypadku kłębuszkowych zapaleń nerek [47].

Pomimo tak wielu danych i dowodów na temat korzystnego działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ω -3 i ich pochodnych w chorobach zapalnych i autoimmunologicznych, wciąż brak w aktualnych, nefrologicznych standardach postępowania terapeutycznego rekomendacji co do ich rutynowego stosowania. Prawdopodobną przyczyną takiej sytuacji jest brak dobrych badań klinicznych - wiele z dotychczas przeprowadzonych eksperymentów oceniających znaczenie PUFA ω -3 w chorobach nerek było niewłaściwie zaprojektowanych, obejmowały one niezbyt liczne grupy chorych, nie były randomizowane, trwały zbyt krótko, często nie oceniano również współpracy badanych przez pomiar stężenia kwasów tłuszczowych w osoczu lub zawartości w błonach komórkowych np. płytek krwi czy erytrocytów. Przykładem może być nefropatia IgA - najpowszechniejsza glomerulopatia pierwotna na świecie. Już w 1984 roku opublikowano wyniki 12-miesięcznego japońskiego badania obejmującego 20 chorych, którym podawano olej rybi, wykazując stabilizację czynności nerek [25]. W 1991 roku pojawiły się z kolei wyniki dwuletniego badania przeprowadzonego przez *Donadio* i wsp., które objęło 106 chorych i w którym

udowodniono znaczącą poprawę funkcji nerek w wyniku podawania oleju rybiego w nefropatii IgA (w grupie chorych otrzymujących placebo znacząco częściej obserwowano wzrost stężenia kreatyniny o ponad 50% wartości wyjściowej), a tendencja ta utrzymywała się w czasie kolejnych 6 lat obserwacji, choć nie potwierdzono korzystnego wpływu leczenia na wielkość białkomoczu [16]. Nie udowodniono jednak silniejszego efektu nefroprotektynowego w przypadku podawania większych dawek ω -3 PUFA [17]. Przeciwnie były wyniki badań *Bennetta* i wsp. (37 chorych, 2 lata obserwacji, brak wpływu podawania oleju rybiego na wielkość białkomoczu i GFR [9]) i *Petterssona* i wsp. (32 chorych, tylko 6 miesięcy obserwacji, brak korzyści ze stosowania oleju rybiego w nefropatii IgA [50]). Metaanaliza wszystkich badań oceniających znaczenie oleju rybiego w nefropatii IgA, opublikowana w 1997 roku również nie wykazała znamiennych korzyści z jego stosowania [14]. Jednak w późniejszych obserwacjach ponownie opisywano korzystne efekty suplementacji PUFA. W badaniu *Hogga* i wsp. z 2006 roku (96 chorych poniżej 40 r.ż., 2 lata obserwacji, trzy grupy chorych: otrzymujący olej rybi, prednizon lub placebo - w analizie post hoc wykazano korzystny wpływ ω -3 PUFA na redukcję białkomoczu a efekt był zależny od dawki [28]), podobnie w badaniu *Ferraro* i wsp. z 2008 roku (30 chorych, 6 miesięcy obserwacji, znamienne częstsza redukcja białkomoczu w wyniku terapii łączącej leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron i PUFA w porównaniu do podaży tylko tych leków. Efekt ten był szczególnie wyraźny u chorych z białkomoczem powyżej 1g/d [20]).

Podsumowując, wydaje się, że jest tylko kwestią czasu, gdy stosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ω -3 w chorobach nerek stanie się jedną z zalecanych metod leczenia, choć standaryzacji wymaga ich dawkowanie i odpowiedni dobór chorych. Być może również, że wkrótce dostępne będą stabilne analogi resolwin, protektyn i lipoksyn w terapii chorób, nie tylko nefrologicznych, w których obecnie stosowane leczenie częstokroć nie jest wystarczająco skuteczne. Pozwoli to prawdopodobnie na poprawę przeżywalności wielu chorych i może się przyczynić do zmniejszenia kosztów opieki zdrowotnej.

Piśmiennictwo

1. Ando K., Nagata K., Beppu M. et al.: Effect of n-3 fatty acid supplementation on lipid per-oxidation and protein aggregation in rat erythrocyte membranes. *Lipids* 1998, 33, 505.
2. Arita M., Bianchini F., Aliberti J. et al.: Stereochemical assignment, antiinflammatory properties and the receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med.* 2005, 201, 713.
3. Arita M., Clish C.B., Serhan C.N.: The contributions of aspirin and microbial oxygenase in the biosynthesis of anti-inflammatory resolvins: novel oxygenase products from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005, 338, 149.
4. Arita M., Ohira T., Sun Y.P. et al.: Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J. Immunol.* 2007, 178, 3912.
5. Arita M., Oh S.F., Chonan T. et al.: Metabolic inactivation of resolvin E1 and stabilization of its anti-inflammatory actions. *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 22847.
6. Arita M., Yoshida M., Hong S. et al.: Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, 102, 7671.
7. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H.: Distribution, interconversion and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 1467.
8. Bannenberg G.L., Chiang N., Arel A. et al.: Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J. Immunol.* 2005, 174, 4345.
9. Bennett W.M., Walker R.G., Kincaid-Smith P.: Treatment of IgA nephropathy with eicosapentaenoic acid (EPA): a two-year prospective trial. *Clin. Nephrol.* 1989, 31, 128.
10. Bouzidi N., Mekki K., Boukaddoum A. et al.: Effects of omega-3 polyunsaturated fatty-acid supplementation on redox status in chronic failure patients with dyslipidemia. *J. Ren. Nutr.* 2010, 20, 321.
11. Burdge G.C., Calder P.C.: Conversion of α -linolenic acid to longchain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod. Nutr. Dev.* 2005, 45, 581.
12. Burr G.O., Burr M.M.: A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J. Biol. Chem.* 1929, 82, 345.
13. Connor K.M., SanGiovanni J.P., Lofqvist C. et al.: Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat. Med.* 2007, 13, 868.
14. Dillon J.J.: Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997, 8, 1739.
15. Dona M., Fredman G., Schwab J.M. et al.: Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood* 2008, 112, 848.
16. Donadio J.V., Bergstralh E.J., Offord K.P. et al.: A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *Mayo Nephrology Collaborative Group. N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1194.
17. Donadio J.V., Larson T.S., Bergstralh E.J. et al.: A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 12, 791.
18. Duffield J.S., Hong S., Vaidya V.S. et al.: Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J. Immunol.* 2006, 177, 5902.
19. Elzinga L., Kelley V.E., Houghton D.C., Bennett W.M.: Modification of experimental nephrotoxicity with the fish oil as the vehicle of cyclosporine. *Transplantation* 1987, 43, 271.
20. Ferraro P.M., Ferraccioli G.F., Gambaro G. et al.: Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: a ran-domized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 1, 156.
21. Fiorucci S., Wallace J.L., Mencarelli A. et al.: A beta-oxidation-resistant lipoxin A4 analog treats hapten-induced colitis by attenuating inflammation and immune dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004, 101, 15736.
22. Garman J.H., Mulrone S., Manigrasso M. et al.: Omega-3 fatty acid rich diet prevents diabetic renal disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009, 296, 306.
23. Gilroy D.W., Newson J., Sawmynaden P. et al.: A novel role for phospholipase A2 isoforms in the checkpoint control of acute inflammation. *FASEB J.* 2004, 18, 489.
24. Hassan I.R., Gronert K.: Acute changes in dietary w-3 and w-6 polyunsaturated fatty acids have a pronounced impact on survival following ischemic renal injury and formation of renoprotective docosahexaenoic acid-derived protectin D1. *J. Immunol.* 2009, 182, 3223.
25. Hamazaki T., Tateno S., Shishido H.: Eicosapentaenoic acid and IgA nephropathy. *Lancet* 1984, 1, 1017.
26. Hasturk H., Kantarci A., Ohira T. et al.: RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J.* 2006, 20, 401.
27. Haworth O., Cernadas M., Yang R. et al.: Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat. Immunol.* 2008, 8, 873.
28. Hogg R.J., Fitzgibbons L., Atkins C. et al.: Efficacy of omega-3 fatty acids in children and adults with IgA nephropathy is dosage- and size-dependent. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 1167.
29. Homan an der Heide J.J., Bilo H.J.G., Tegzes A.M., Donker A.J.M.: The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990, 49, 523.
30. Hong S., Gronert K., Devchand P. et al.: Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells: autacoids in anti-inflammation. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 14677.
31. Hong S., Porter T.F., Lu Y. et al.: Resolvin E1 metabolome in local inactivation during inflammation-resolution. *J. Immunol.* 2008, 180, 3512.
32. Kasuga K., Yang R., Porter T.F. et al.: Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *J. Immunol.* 2008, 181, 8677.
33. Kew S., Mesa M.D., Tricon S. et al.: Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosa-hexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 674.
34. Kielar M., Jeyarajah D.R., Zhou X.J., Lu C.: Docosahexaenoic acid ameliorates murine ischemic acute renal failure and prevents increases in mRNA abundance for both TNF- α and inducible nitric oxide synthase. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 389.
35. Kieran N.E., Doran P.P., Connolly S.B. et al.: Modification of the transcriptomic response to renal ischemia/reperfusion injury by lipoxin analog. *Kidney Int.* 2003, 64, 480.
36. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J.: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 106, 2747.
37. Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N. et al.: Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010, 4, 1660.
38. Leeb B.F., Saunter J., Anzel I. et al.: Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis: the ORA-1 trial: an open pilot study. *Lipids* 2006, 41, 29.
39. Levy B.D., De Sanctis G.D., Devchand P.R. et al.: Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A4. *Nature Med.* 2002, 8, 1018.
40. Levy B.D., Zhang Q.Y., Bonnans C. et al.: The endogenous pro-resolving mediators lipoxin A(4) and resolvin E1 preserve organ function in allograft rejection. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2011, 1-2, 43.
41. Lukiw W.J., Cui J.G., Marcheselli V.L. et al.: A role of docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 2774.
42. Madsen T., Christensen J.H., Svensson M. et al.: Marine n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with end-stage renal failure and in subjects without kidney disease: a comparative study. *J. Ren. Nutr.* 2011, 21, 169.
43. McMahon B., Stenson C., McPhillips F. et al.: Lipoxin A4 antagonizes the mitogenic effects of leukotriene D4 in human renal mesangial cells. *J. Biol. Chem.* 2000, 8, 27566.
44. Marcheselli V.L., Hong S., Lukiw W.J. et al.: Novel docosanoids inhibit brain ischaemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 43807.
45. Merched A.J., Ko K., Gotlinger K.H. et al.: Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J.* 2008, 22, 3595.
46. Mollsten A.V., Dahlquist G.G., Stattin E.L., Rudberg S.: Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001, 24, 805.

47. **Munger K.A., Montero A., Fukunaga M. et al.:** Transfection of rat kidney with human 15-lipoxygenase suppresses inflammation and preserves function in experimental glomerulonephritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999, 96, 13375.
48. **Neumayer H.H., Heinrich M., Schmissas M. et al.:** Amelioration of ischemic acute renal failure by dietary fish oil administration in conscious dogs. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992, 6, 1312.
49. **Ohse T., Ota T., Kieran N. et al.:** Modulation of interferon-induced genes by lipoxin analogue in anti-glomerular basement membrane nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 4, 919.
50. **Pettersson E.E., Rekola S., Berglund L. et al.:** Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: a prospective double-blind randomized study. *Clin. Nephrol.* 1994, 41, 183.
51. **Poulsen R.C., Gotlinger K.H., Serhan C.N., Kruger M.C.:** Identification of inflammatory and proresolving lipid mediators in bone marrow and their lipidomic profiles with ovariectomy and omega-3 intake. *Am. J. Hematol.* 2008, 83, 437.
52. **Pluess T.T., Hayoz D., Berger M.M. et al.:** Intravenous fish oil blunts the physiological response to endotoxin in health subjects. *Intensive Care Med.* 2007, 33, 789.
53. **Priante G., Musacchio G., Valvason C., Baggio B.:** EPA and DHA suppress Ang II- and arachidonic acid-induced expression of profibrotic genes in human mesangial cells. *J. Nephrol.* 2009, 1, 137.
54. **Price P.T., Nelson C.M., Clarke S.D.:** Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Curr. Opin. Lipidol.* 2000, 11, 3.
55. **Schmitz P.G., McCloud L.K., Reikes S.T. et al.:** Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomized, prospective trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 184.
56. **Serhan C.N.:** A search for endogenous mechanisms of anti-inflammation uncovers novel chemical mediators: missing links to resolution. *Histochem. Cell Biol.* 2004, 122, 305.
57. **Serhan C.N., Chiang N.:** Endogenous proresolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacological genus. *Br. J. Pharmacol.* 2008, 153, 5200.
58. **Serhan C.N., Chiang N., van Dyke T.E.:** Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 349.
59. **Serhan C.N., Hong S., Gronert K. et al.:** Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals. *J. Exp. Med.* 2002, 196, 1025.
60. **Serhan C.N., Jain A., Marleau S. et al.:** Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J. Immunol.* 2003, 171, 6856.
61. **Shimizu H., Ohtani K., Tanaka Y. et al.:** Long-term effect of eicosapentaenoic acid ethyl (EPA-E) on albuminuria of non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995, 28, 35.
62. **Subbarao K., Venkatakrishna R., Jala R. et al.:** Role of leukotriene B4 receptors in the development of atherosclerosis: potential mechanisms. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24, 369.
63. **Sun Y.P., Oh S.F., Uddin J. et al.:** Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer: stereochemical assignments, anti-inflammatory properties and enzymatic inactivation. *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 9323.
64. **Welty F.K., Lee K.S., Lew N.S. et al.:** Effect of soy nuts on blood pressure and lipid levels in hypertensive, prehypertensive and normotensive postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 2007, 167, 1060.
65. **Wu S.H., Liao P.Y., Yin P.L. et al.:** Elevated expressions of 15-lipoxygenase and lipoxin A4 in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.* 2009, 1, 115.
66. **Wu S.H., Wu X.H., Liao P.Y., Dong L.:** Signal transduction involved in protective effects of 15(R/S)-methyl-lipoxin A4 on mesangioproliferative nephritis in rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2007, 3, 173.
67. **Yessoufou A., Soulimann N., Merzouk S.A. et al.:** N-3 fatty acids modulate antioxidant status in diabetic rats and their macrosomic offspring. *Int. J. Obes.* 2006, 30, 739.