

Joanna Zajkowska¹, Joanna Stalewska², Maciej Kondrusik², Justyna Kuśmierczyk¹,
Piotr Czupryna¹, Sambor Grygorczuk¹, Sławomir Pancewicz¹

STĘŻENIA ROZPUSZCZALNYCH FORM WYBRANYCH CZĄSTECZEK ADHEZYJNYCH WE WCZESNEJ ZLOKALIZOWANEJ ORAZ PÓŹNEJ ROZSIANEJ BORELIOZIE Z LYME

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademia Medyczna w Białymstoku
Kierownik Kliniki: Sławomir Pancewicz

²Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzka Stacja Pogotowia
Ratunkowego w Białymstoku

W pracy oceniono stężenia rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych ICAM-1, PECAM-1, VAP-1, E-selektyny, VCAM-1 w surowicy krwi pacjentów z wczesną zlokalizowaną (rumień wędrujący) i późną rozсіяną postacią boreliozy z Lyme (boreliozowe zapalenie stawów) w porównaniu z grupą kontrolną.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, cząsteczki adhezyjne
Key words: Lyme borreliosis, adhesive molecules

WSTĘP

Na świecie, głównie w USA i w Europie, w tym również w Polsce obserwuje się znaczny wzrost zachorowań na boreliozę z Lyme (1, 2). Borelioza wywołana przez krętką *Borrelia burgdorferi sensu lato*. (*B. burgdorferi*) jest chorobą, która może się rozwinąć w kompleks zaburzeń wieloukładowych.

W patomechanizmie choroby z Lyme ważną rolę odgrywa między innymi zdolność krętków do rozprzestrzeniania się w tkankach, a także do przylegania (adhezja do płytek krwi, erytrocytów i śródbłonna naczyń), co ułatwia inwazję wewnątrzustrojową. Jednym z pierwszych etapów rozwijającego się zapalenia jest pojawienie się swoistych limfocytów. Migracja niezbędnych komórek jest sekwencją zdarzeń, które polegają na przyciąganiu do miejsc objętych procesem zapalnym tylko tych komórek które są niezbędne do wywołania reakcji obronnej. Głównymi czynnikami regulującymi przyciąganie limfocytów z przepływającej krwi są chemokiny, cytokiny, i cząsteczki adhezyjne.

W badaniach nad patogenезą procesu zapalnego w boreliozie podkreśla się niezwykle istotną rolę tzw. „kaskady adhezyjnej”, składającej się z kolejno następujących po sobie

etapów, możliwej dzięki obecności na powierzchni komórek śródłonka oraz leukocytach cząsteczek adhezyjnych. Powodują one zwolnienie będących w ruchu krążących leukocytów, ich zatrzymanie się, przyleganie do komórek śródłonka, transmigrację przez ścianę naczynia i skupienie się komórek w miejscu zapalenia. Wędrowka leukocytów do miejsca zapalenia odbywa się m. in. dzięki kombinacji cząsteczek adhezyjnych i ich ligandów na powierzchni komórek. Ligandy łącząc się z cząsteczkami adhezyjnymi śródłonkowymi biorą udział w przekazywaniu sygnału między komórkami (3-7). Cząsteczki adhezyjne prezentowane są na różnych komórkach immunokompetentnych. Część z nich występuje konstitutywnie (niezależnie od pobudzenia przez mediatory zapalenia), ekspresja innych indukowana jest przez cytokiny pozapalne zwiększające ich ekspresję na powierzchni jak i pojawienie się ich form rozpuszczalnych w płynach. Obecność form rozpuszczalnych jest efektem ich złuszczenia ale i jednocześnie niezależnej ich syntezy. Rozpuszczalne formy cząsteczek adhezyjnych mogą pobudzać odpowiedź komórki łącząc się z ligandem lub pełnić całkiem przeciwstawne funkcje, jako inhibitory poprzez konkutowanie z formami zaczepionymi przezbłonowo. Stężenie w surowicy krążących form rozpuszczalnych podlega dynamicznym zmianom i może zatem być użyteczne w diagnostyce i monitorowaniu aktywności choroby.

CEL PRACY

Celem pracy była pomiar stężeń rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych ICAM-1, PECAM-1, VAP-1, E-selektyny, VCAM-1 w surowicy krwi pacjentów z wczesną zlokalizowaną (rumień wędrujący) i późną rozsianą postacią boreliozy z Lyme (boreliozowe zapalenie stawów) przed i po zastosowanym leczeniu, ich porównanie, a także próba oceny przydatności uzyskanych wyników w różnicowaniu postaci zlokalizowanych i późnych rozsianych.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 40 chorych (20 mężczyzn i 20 kobiet), w wieku od 37 do 63 lat, średnio $\bar{x}=50$ lat z rozpoznaniem boreliozy z Lyme (wg kryteriów EUCALB) (8), leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku oraz leczonych ambulatoryjnie w Poradni Antropozoonoz Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. K. Dłuskiego w Białymstoku..

Grupa EM obejmowała 20 chorych, (11 kobiet i 9 mężczyzn w wieku $\bar{x}=48$ lat) u których stwierdzono rumień wędrujący (*erythema migrans* EM), tj. wczesną, ograniczoną postać boreliozy z Lyme, spełniający kryteria definicji *erythema migrans* wg EUCALB (8). Chorzy zgłosili się do leczenia w okresie od 1 do 4 tygodni po pokłuciu przez kleszcze. W leczeniu stosowano doksycyklinę (2x100mg/dobę) lub amoksycyklinę (2x1,0g/dobę) przez 28 dni.

Grupa LA obejmowała 20 chorych (11 kobiet i 9 mężczyzn w wieku $\bar{x}=52$ lat) z przewlekłym boreliozowym zapaleniem stawów (*Lyme arthritis*), późną, rozsianą postacią boreliozy z Lyme rozpoznaną wg kryteriów EUCALB (8). W leczeniu zastosowano przez 4 tygodnie doksycyklinę (2 x100mg/dobę) i amoksycyklinę (2x 1,0g/dobę). U wszystkich

chorych wykluczono reumatoidalne zapalenie stawów oraz reaktywne zapalenie stawów o etiologii *Chlamydia trachomatis*.

Grupę kontrolną (K) stanowiło 8 zdrowych osób (4 kobiety i 4 mężczyzn w wieku $\bar{x}=42$ lata), u których w surowicy nie wykazano obecności przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* (Borrelia recombinant IgM, IgG, Biomedica, Austria). Oznaczenia stężeń wszystkich badanych cząsteczek adhezyjnych sVCAM-1, sVAP-1, sPECAM-1, sICAM-1, sE-selektyny w surowicy wykonano dwukrotnie przed włączeniem leczenia i po jego zakończeniu metodą ELISA (Bender MedSystems, Austria) Wyniki badań porównano z grupą kontrolną.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z pomocą programów Statistica PL, a także krzywej ROC (Receiver Operating Curve). Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej AM w Białymstoku.

WYNIKI

W obu badanych grupach wykazano wyższe stężenia badanych rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych VCAM-1, PECAM-1, VAP-1, E-selektyny i ICAM-1 w porównaniu z grupą osób zdrowych. Grupę EM wyróżniał istotny wzrost sVCAM-1 w badaniu po leczeniu w porównaniu z grupą zdrowych (K), sPECAM-1 w badaniu 1 i badaniu 2, sVAP w badaniu 2, sEselektyny w badaniu 1 (tabI).

Grupę LA charakteryzował istotny wzrost sVAP-1 w badaniu 1, sICAM w badaniu przed i po leczeniu w porównaniu z grupa zdrowych (K) (tab. II).

Analiza statystyczna z zastosowaniem krzywej ROC wskazuje iż stężenia sVCAM-1 po leczeniu, sPECAM i sICAM w badaniu przed i po leczeniu różnicują obie grupy chorych między sobą. (tab. III).

DYSKUSJA

Ważnym czynnikiem patogenetycznym w rozwoju choroby z Lyme jest przyleganie krętków i ich przechodzenie przez śródbłonek naczyń krwionośnych. W wyniku tego procesu dochodzi do aktywacji komórek śródbłonka, jak również do wzrostu ekspresji cząsteczek adhezyjnych znajdujących się na tych komórkach. Konsekwencją tego może być również wzrost migracji leukocytów przez śródbłonek naczyń, co może prowadzić do tworzenia się przewlekłego stanu zapalnego, charakteryzującego się naciekami okołonaczyniowymi. *Sellati* i wsp. wykazali, że cechą charakterystyczną choroby z Lyme jest okołonaczyniowy nacieki zapalny złożony z granulocytów i komórek plazmatycznych (7). Uzyskane wyniki badań własnych są zgodne z badaniami wskazującymi iż *Borrelia burgdorferi* może stymulować zwiększoną ekspresję niektórych adhezyj. W przeprowadzonych przez nas badaniach zarówno przed leczeniem jak i po leczeniu obserwowano wzrost stężenia rozpuszczalnych form sVCAM-1, PECAM-1, VAP-1 selektyny E, ICAM-1 w surowicy krwi pacjentów z *erythema migrans* i *Lyme arthritis*. Wzrost stężenia sVCAM-1 obserwowany w naszych badaniach w grupie boreliozy wczesnej zlokalizowanej może być spowodowany wzrostem ekspresji formy błonowej tej cząsteczki adhezyjnej, związany z wczesną fazą adhezji. *Sellati* i wsp. w swoich badaniach wykazali, że białko OspA aktywuje śródbłonek naczyń krwionośnych (7). Autorzy ci wykazali na modelu komórek HUVEC inkubowanych z krętkami *Borrelia*

Tabela 1 Porównanie średnich stężeń sVCAM-1, sPECAM-1, sVAP, sE-selectin-E, sICAM-1 w surowicy krwi w grupie chorych z *erythema* (EM) w badaniu 1 i 2 z wartościami grupy kontrolnej(K)

Table I. Comparison of serum concentration sVCAM-1, sPECAM-1, sVAP, sE-selectin-E, sICAM-1 examination 1,2 in group with *erythema migrans* (EM) patients and control group(K)

Badana cząsteczka zmienna	badanie	\bar{x}	SD±	p<
sVCAM-1 pg/ml	K	595,20	60,30	N.s
	1	738,00	239,36	
	K	595,20	60,30	0,0001*
	2	913,94	162,43	
sPECAM-1 pg/ml	1	738,00	239,36	0,001*
	2	913,94	162,43	
	K	64,94	38,38	0,008*
	1	109,03	32,58	
sVAP-1 pg/ml	K	64,94	38,38	0,012*
	2	111,34	46,35	
	1	109,03	32,58	N.s.
	2	111,34	46,35	
sE-selektyna pg/ml	K	442,12	360,78	N.s
	1	1173,15	747,09	
	K	442,12	360,78	0,013*
	2	1454,2	922,92	
sICAM-1 pg/ml	1	1173,15	747,09	N.s.
	2	1454,2	922,92	
	K	49,26	8,60	0,048*
	1	74,52	24,89	
sE-selektyna pg/ml	K	49,26	8,60	N.s.
	2	61,85	22,64	
	1	74,52	24,89	0,0001*
	2	61,85	22,64	
sICAM-1 pg/ml	K	339,85	47,39	N.s.
	1	416,57	147,01	
	K	339,85	47,39	N.s.
	2	321,73	153,37	
sICAM-1 pg/ml	1	416,57	147,01	0,001*
	2	321,73	153,37	

* istotne statystycznie, p<0,05

burgdorferi ekspresję cząsteczek adhezyjnych: VCAM-1, selektyny E i ICAM-1 w zależności od czasu leczenia i ilości krętków. Sugeruje to możliwość indukcji odpowiedzi zapalnej gospodarza przez krętki *B. burgdorferi* oraz aktywacji komórek śródbłonna naczyniowego, co w konsekwencji może przyczynić się do okołonaczyniowego uszkodzenia. Uzyskane wyniki naszych badań są zgodne z badaniami innych autorów. Akin i wsp. wykazali wzrost ekspresji ICAM-1 i VCAM-1 na komórkach *synovium* i komórkach śródbłonna u chorych z boreliozowym zapaleniem stawów i odczynowym zapaleniem stawów(9). Wykazali oni, że poprzez receptor integryny $\alpha_{IIb}\beta_3$ obecnej na aktywowanych płytkach krętki zatrzymują się w miejscach uszkodzenia śródbłonna tam, gdzie gromadzą się płytki wchodzące

Tabela II Porównanie średnich stężeń sVCAM-1, sPECAM-1, sVAP, sE-selectin-E, sICAM-1 w surowicy krwi w grupie chorych z *Lyme arthritis*(LA)w badaniu 1 i 2 z wartościami grupy kontrolnej (K)

Table II. Comparison of serum concentration sVCAM-1, sPECAM-1, sVAP, sE-selectin-E, sICAM-1 examination 1,2 in group with *Lyme arthritis* (LA)patients and control group (K)

Badana cząsteczka	badanie	\bar{x}	SD±	p<
sVCAM-1 pg/ml	K	595,2	60,30	N.s.
	1	679,84	235,52	
	K	595,2	60,3	N.s.
	2	739,16	151,70	
	1	679,84	235,32	N.s
	2	739,16	151,70	
sPECAM-1 pg/ml	K	64,94	38,38	N.s.
	1	85,78	31,84	
	K	64,94	38,38	N.s.
	2	80,04	22,27	
	1	85,78	31,84	N.s.
	2	80,04	22,27	
sVAP-1 pg/ml	K	442,12	360,78	0,039*
	1	1555,75	1382,65	
	K	442,12	360,78	N.s.
	2	1179,20	797,21	
	1	1555,75	1382,65	N.s.
	2	1179,20	797,21	
sE-selektyna pg/ml	K	49,2675	8,60	N.s.
	1	63,45	27,09	
	K	49,26	8,60	N.s.
	2	53,34	22,72	
	1	63,45	27,09	0,004*
	2	53,34	22,72	
sICAM-1 pg/ml	K	339,85	47,39	0,0001*
	1	848,32	340,74	
	K	339,85	47,39	0,003*
	2	679,94	314,29	
	1	848,32	340,74	0,001*
	2	679,94	314,29	

* istotne statystycznie, p<0,05

w bezpośrednią reakcję z komórkami śródbłonna. Wzrost stężenia cytokin prozapalnych w tej jednostce chorobowej aktywuje śródbłonek naczyniowy powodując zwiększoną ekspresję ICAM-1, VCAM-1 i E-selektyń, a także wpływa na aktywację integrzyn na PMN. Wykazano, iż TNF- α działa, jako bezpośredni bodziec na leukocyty wywołując adhezję i transmigrację poprzez aktywację β_2 -integrzyn. Cytokina ta może aktywować syntezę *de novo* śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych takich jak: ICAM-1 i E-selektyna (10, 12). Na komórkach śródbłonna znajduje się również cząsteczka PECAM-1, która również znajduje się na powierzchni PMN i jest odpowiedzialna za przechodzenie tych komórek

Tabela III. Analiza statystyczna stężeń badanych cząsteczek adhezyjnych w badaniu 1 i 2 w grupie EM i LA za pomocą krzywych ROC

Table III. Statistic analysis of concentration soluble forms evaluated adhesion molecules in examination 1 and 2 in groups EM and LA with ROC test

Zmienna	Pole pod krzywą	95% przedział ufności	p (AUC=0,5)
sVCAM-1(1)	0,5925	(0,407-0,778)	N.s.
sVCAM (2)	0,7925	(0,652-0,933)	0,0000
sPECAM (1)	0,7375	(0,575-0,900)	0,0042
sPECAM (2)	0,7600	(0,609-0,911)	0,0007
sVAP (1)	0,5825	(0,401-0,764)	N.s.
sVAP (2)	0,5775	(0,396-0,759)	N.s.
E-selectin (1)	0,5950	(0,415-0,775)	N.s.
E-selectin (2)	0,5900	(0,409-0,771)	N.s.
sICAM-1 (1)	0,8650	(0,751-0,979)	0,0000
sICAM-1(2)	0,8800	(0,775-0,985)	0,0000

*test oceniający wartość predykcyjną metody, $p < 0,05$

przez śródbłonek naczyń. Przedstawione wyniki naszych badań własnych wskazują na zwiększoną ekspresję PECAM-1 na neutrofilach izolowanych z krwi obwodowej chorych z boreliozą z Lyme. Podwyższona ekspresja tej cząsteczki adhezyjnej może być spowodowana aktywacją śródbłonek przez cytokiny prozapalne, których wzrost obserwowany jest u pacjentów z boreliozą z Lyme (12, 13). W naszych badaniach stwierdziliśmy również istotny wzrost stężenia rozpuszczalnej formy ICAM-1 w surowicy krwi pacjentów z chorobą z Lyme, w postaci rozsianej późnej, przed i po zastosowanym leczeniu w stosunku do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej, a nie wykazaliśmy ich wzrostu w grupie EM. W oparciu o uzyskane wyniki, wydaje się, iż obecność podwyższonych wartości sICAM, można wiązać z zaawansowaniem zakażenia, tzn rozsiewem bakterii. Wykazano, że krętki *Borrelia burgdorferi* mają silny wpływ na aktywację różnych subpopulacji limfocytów T i monocytów, co może prowadzić do stymulacji ekspresji form błonowych ICAM-1 na powierzchni tych komórek. Na pobudzonych komórkach endotelium dochodzi do wzrostu ekspresji E-selekty. Aktywację komórek śródbłonek poprzez białko powierzchniowe *Borrelia burgdorferi* potwierdzają również nasze badania, w których wykazano wzrost stężenia rozpuszczalnej formy E-selekty przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów zarówno z *erythema migrans* jak i *Lyme arthritis*.

Inną cząsteczką adhezyjną biorącą udział w toceniu się leukocytów jest naczyniowa proteina adhezyjna-VAP-1 znajdująca się na komórkach śródbłonek, tkankach limfatycznych i komórkach mięśni gładkich i na komórkach dendrytycznych (15). W badaniach *Foty-Markowskiej* i wsp. przeanalizowano stężenia VAP-1 w surowicy chorych z wybranymi postaciami klinicznymi boreliozy. Stwierdzono, że średnie stężenie sVAP-1 u pacjentów z rozpoznaną boreliozą stawową było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. W grupie pacjentów leczonych z powodu rumienia przewlekłego wędrującego nie wykazano wzrostu stężenia sVAP-1 w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi (16). *Koskinen* i wsp. wykazali, że VAP-1 pełni istotną rolę w adhezji neutrofilów do śródbłonek (17). Na drodze blokowania przeciwciałami anty-VAP-1 hamowali oni przechodzenie neutrofilów przez

śródbłonek naczyń. Wykazali, że VAP-1 pełni istotną rolę w wiązaniu leukocytów do naczyń krwionośnych w stanach zapalnych, jak również, że cząsteczka ta bierze udział w przenikaniu leukocytów do tkanek.

POSUMOWANIE

- 1 Wykazany wzrost stężeń rozpuszczalnych form ICAM-1, PECAM-1, VAP-1, E-selektyny, VCAM-1 wskazują na zaangażowanie w immunopatogenezę boreliozy z Lyme, w postaci wczesnej zlokalizowanej, jak i rozsianej późnej w zależności od etapu choroby.
- 2 W grupie chorych z wczesną zlokalizowaną boreliozą wykazano istotny udział cząsteczek zaangażowanych we wszystkie etapy „kaskady adhezyjnej” podczas gdy w grupie boreliozy rozsianej, późnej wykazano udział cząsteczek związanych głównie ze ścisłą adhezją.
- 3 Pomiar stężenia rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych w surowicy może być, użytecznym narzędziem w różnicowaniu postaci wczesnych od późnych, ułatwiając niekiedy rozpoznanie kliniczne.

*J Zajkowska, J Stalewska, M Kondrusik, J Kuśmierczyk, P Czupryna, S Grygorczuk,
S Pancewicz*

SERUM CONCENTRATION OF SELECTED ADHESIVE MOLECULES IN EARLY LOCALISED AND LATE DISSEMINATED LYME BORRELIOSIS

SUMMARY

Serum concentration of soluble form ICAM-1, PECAM-1, VAP-1, E-selectin, VCAM-1 in 20 patients with *Erythema migrans* and 20 patients with *Lyme arthritis* before and after 4-weeks antibiotic treatment were estimated. Comparing group consisted 8 healthy volunteers. Concentrations of soluble molecules were performed with ELISA kits (Bender MedSystem, Austria).

Results of the study indicate involvement of soluble form ICAM-1, PECAM-1, VAP-1, E-selectin and VCAM-1 in immunopathogenesis of Lyme borreliosis, and different engagement of molecules in depend on stage of disease. In early localized stage of disease, results suggest participation molecules engaged in all stages of “adhesion cascade” whilst in disseminated, late stage of Lyme borreliosis molecules of tight adhesion. The measurement of soluble form of adhesion molecules can be useful of in differentiation of localized and disseminated late stages of Lyme borreliosis helpful in clinical diagnosis.

PIŚMIENNICTWO

1. Welpy JK, Keene JL, Schmuke JJ, i in. Selectin as potential targets of therapeutic intervention in inflammatory diseases. *Biochim Biophys Acta* 1994;1197:215.
2. Burgdorfer W. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317-1322.
3. Górski A. The role of cell adhesion molecules in immunopathology. *Immunol Today* 1994;15:251.
4. Coburn J, Leong JM, Erban JK. Integrin $\lambda_5\beta_3$ mediated binding of the Lyme disease agent *Borrelia burgdorferi* to human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7059-63.

5. Smith D, Salmi P. Cloning of Vascular Adhesion Protein 1 Reveals a Novel. Multifunctional Adhesion Molecule. *J Exp Med* 1998; 188: 17.
6. Ma Y, Seiler KP, Tai KF, Yang L, Woods M. Outer surface lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* stimulate nitric oxide production by the cytokine-inducible pathway. *Infect Immun*, 1994; 62: 3663 - 3671.
7. Sellati T, Abrescia, Radolf JD, Furie MB. Outer surface lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* activate vascular endothelium in vitro. *Infect Immun* 1996; 64(8):3180-
8. EUCALB - European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, <http://meduni09.edis.at/eucalb/cms>
9. Akin E, John Aversa J, Steere A. Expression of Adhesion Molecules in Synovia of Patients with Treatment-Resistant Lyme Arthritis. *Infect Immun* 2001; 69(3): 1774-1780.
10. Kondrusik M, Świerzbńska R, Zajkowska J, i in. Stężenie cytokin prozapalnych: IL-1,IL-6,IL-8,TNF-alfa oraz receptora IL-6R w boreliozie z Lyme. *Pol Merk Lek* 1999; 7: 218-220.
11. Grygorczuk S, Pancewicz S, Zajkowska J, i in. Stężenie zapalnych protein MIP-1alpha i MIP-1beta oraz interleukiny 8 (IL-8) w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu neuroboreliozy. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 73-87.
12. Zajkowska J. Badania nad znaczeniem mechanizmów immunoregulacyjnych chorych z boreliozą z Lyme. Praca habilitacyjna AMB 2002.
13. Sun J, C Paddock, J Shubert. Contributions of the extracellular and cytoplasmic domains of platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1/CD31) in regulating cell-cell localization. *J Cell Science* 2000; 113:1459.
14. Zajkowska J, Grygorczuk S, Kondrusik M, i in. Patogeneza boreliozy z Lyme – nowe aspekty. *Przegl Epidemiol* 2006, supl 1, 167-170.
15. Salmi M, Tohka Y. Human Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1) Plays a Critical Role in Lymphocyte-Endothelial Cell Adhesion Cascade Under Shear. *Circ Res* 2000; 86: 1245.
16. Fota-Markowska H, Modrzewska R, Bielec D, Lis J, Przybyła A. Stężenie sVAP w surowicy chorych z różnymi postaciami boreliozy z Lyme. *Przegl Epidemiol* 2002;56 Suppl 1:79-85.
17. Salmi M, Tohka Y. Human Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1) Plays a Critical Role in Lymphocyte-Endothelial Cell Adhesion Cascade Under Shear. *Circ Res* 2000; 86: 1245
18. Koskinen K, Petri J, Smith S. Granulocyte transmigration through the endothelium is regulated by the oxidase activity of vascular adhesion protein-1 (VAP-1). *Blood* 2004; 103: 3388 - 3395.

Otrzymano: 17.10.2007 r.

Adres do korespondencji:

Joanna Zajkowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AMB
Białystok, 15-540
ul. Żurawia 14,
mail: zajkowsk@neostrada.pl, tel. 085 7409514