

## Роля на ROS, RNS, IL-6, TNF-алфа, хемокини, ОСТРОФАЗОВИ ПРОТЕИНИ И ПРОСТАГЛАНДИНИ В РАЗВИТИЕТО НА ОСТРОТО ОДОНТОГЕННО ВЪЗПАЛЕНИЕ

Н. Павлов, П. Печалова

Катедра по дентална, орална и лицево-челюстна хирургия, Факултет по дентална медицина,  
Медицински университет – Пловдив

## ROLE OF ROS, RNS, IL-6, TNF-ALPHA, CHEMOKINES, ACUTE-PHASE PROTEINS AND PROSTAGLANDINS IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE ODONTOGENIC INFLAMMATION

N. Pavlov, P. Pechalova

Department of Dental, Oral and Maxillofacial surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p> | <p>Възпалението представлява комплекс от реакции, развиващи се в тъканите в отговор на действието на разнообразни фактори и по същество представлява защитен имунен отговор, който се осъществява от макроорганизма срещу патогените. Острите одонтогенни възпалителни процеси са от бактериален характер и развитието им преминава през четири фази. Вродената имунна система разпознава широка гама от различни патогени – вируси, бактерии, гъби, чрез специфични рецептори, известни в литературата като pattern-recognition receptors (PRRs). Ако възможностите на вродения имунитет се окажат недостатъчни да се справи с патогените, се включват механизмите на придобития имунитет чрез активиране на Т- и В-лимфоцитите. Значима е ролята на клетъчни и молекулярни биомаркери, най-съществените от които са: ROS (Reactive oxygen species) и RNS (reactive nitrogen species); деривати на ДНК; цитокини като интерлевкин-6 (IL-6) и тумор-некротизиращ фактор-алфа, както и хемокини; острофазови протеини, като С-реактивния протеин (CRP); простагландини; метаболити на циклооксигеназите; растежни фактори, свързани с възпалението, и транскрипционни фактори като ядрения фактор-каппа В (NF-каппа В); клетки на имунната система. Изясняването на процесите, свързани с възникването и развитието на възпалителния процес, има ключово значение за оптимизиране на лечението на острите одонтогенни възпаления.</p> <p>остро одонтогенно възпаление, ROS, RNS, IL-6, TNF-алфа</p> <p><i>Николай Павлов, e-mail: nikolay.pavlov@mu-plovdiv.bg</i></p> |
| <p><b>ORCID:</b></p>   | <p>0000-0001-9732-4316 <i>Николай Павлов</i><br/>0000-0002-2805-644X <i>Петя Печалова</i></p>   |
| <p><b>Abstract:</b></p>  | <p>Inflammation is a complex of reactions that develop in tissues in response to the action of various factors and is essentially a protective immune response that is carried out by the macroorganism against pathogens. Acute odontogenic inflammatory processes are of a bacterial origin and their development goes through four phases. The innate immune system recognizes a wide range of different pathogens – viruses, bacteria, fungi, through specific receptors, known in the literature as pattern-recognition receptors (PRRs). If the capabilities of innate immunity prove insufficient to cope with pathogens, the mechanisms of acquired immunity are involved, through the activation of T- and B-lymphocytes. The role of cellular and molecular biomarkers is significant, the most important of which are: ROS (reactive oxygen species) and RNS (reactive nitrogen species);</p>  |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p> | <p>DNA derivatives; cytokines such as interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha, as well as chemokines; acute-phase proteins, such as C-reactive protein (CRP); prostaglandins; cyclooxygenase metabolites; growth factors associated with inflammation and transcription factors such as nuclear factor kappa B (NF-kappa B); cells of the immune system.</p> <p>acute odontogenic inflammation, ROS, RNS, IL-6, TNF-alpha</p> <p><i>Nikolay Pavlov, e-mail: nikolay.pavlov@mu-plovdiv.bg</i></p> |
|--|---|

Възпалението представлява комплекс от реакции, развиващи се в тъканите в отговор на действието на разнообразни фактори [1]. Острото възпаление има бързо развитие и класически симптоми – *tumor* (зачервяване), *tumor* (пудина), *calor* (затопляне), *dolor* (болка), които водят до нарушена функция.

Острите одонтогенни възпалителни процеси са от бактериален характер. На клетъчно ниво бактериалното възпаление е свързано с развитие на възпалителен инфилтрат, в който преобладават неутрофилните левкоцити [2]. Наблюдаваният еритем е свързан с увеличен кръвоток в областта, дължащ се на дилатация на кръвоносните съдове. Вазодилатацията се предизвиква от разнообразни фактори, най-значимият от които е наличието на хистамини, които оказват влияние върху гладкомускулните влакна в съдовите стени. Процесът първоначално обхваща артериолите и води до образуването на нови капилари в засегнатата от възпалителния процес област [3]. При остро възпаление значима е и ролята на лимфните съдове – лимфотокът е увеличен, което подпомага дренирането на едематозната течност, образувана в резултат на повишена съдова пропускливост. Заедно с едематозната течност в лимфните възли попадат и левкоцити, клетъчен дебрис и бактерии [4]. Острият възпалителен процес се развива в четири последователни фази:

– Първата фаза е на инициация, през която се променя микроциркулацията. Промените в микроциркулацията водят до загуба на течности и миграция на левкоцити в мястото на възпаление.

– Втората фаза на острото възпаление е на амплификация, през която в резултат на производството на химически субстанции продължава допълнителното натрупване на левкоцити във възпалената област, което се съпровожда с разгърнатата картина на клиничните симптоми.

– Третата фаза е на деструкция, по време на която се наблюдава бързо обратно развитие на процеса, чрез евакуация на наличния дебрис.

– Последната, заключителна фаза на острото възпаление е свързана с действието на химически субстанции, които потискат или регулират възпалителния процес, предотвратявайки по-нататъшни увреждания [5].

Възпалението е защитен имунен отговор, който се осъществява от макроорганизма срещу патогените. Иmunната система при човека се състои от две линии, които взаимно се допълват функционално – вроден и придобит имунитет. Благодарение на имунната система се осъществява разпознаване и елиминиране на патогените. В резултат на действието на вродения имунитет при среща с патогени се предизвиква остър възпалителен отговор, който е придружен от системна вазодилатация, съдова пропускливост и миграция на левкоцити [6]. Вродената имунна система разпознава широка гама от различни патогени – вируси, бактерии, гъби, чрез специфични рецептори, известни в литературата като *pattern-recognition receptors* (PRRs) [7]. PRRs са както мембранно-свързани, така и цитоплазмени. Тези рецептори разпознават специфични домейни, известни като патоген-асоциирани молекулярни модели, каквито са фрагелин, захари, компоненти на клетъчната стена на различни бактерии като пептидогликани и липополизахариди, както и вещества, свързани с клетъчна увреда. PRRs се експресират върху голям брой имунни клетки, включително макрофаги, моноцити, дендритни клетки и неутрофили, което позволява ранно откриване на патогени. Скоро след активирането на вродения имунен отговор острият възпалителен отговор започва със секретирането на цитокини и хемокини, целящи да привлекат имунни клетки в огнището на инфекция. Първоначално неутрофилите се свързват с ендотелните клетки и се иницира процесът на миграцията им по протежение на съдовата стена в зоната на възпаление с цел да неутрализират нахлуващите патогени и да се иницира процес на секреция на вазоактивни и възпалителни медиатори (хистамин, тромбоцит-активирани фактори, брадикинин и тромбин) [8]. Повечето от ран-

ните промени в съдовете при остро възпаление се дължат на възпалителните медиатори, които повишават съдовия пермеабилитет, което води до акумулация на течности, чиято клинична изява е наличието на оток и излив на левкоцити от вътрешността на съда в огнището на възпаление. Острото възпаление може да се причини както от бактерии, така и от вируси, да се дължи на тъканна некроза, на травма, на лъчево увреждане, на изгаряне или на наличие на чужди тела в тъканите. Ако възможностите на вродения имунитет се окажат недостатъчни да се справи с патогените, се включват механизмите на придобития имунитет чрез активиране на Т- и В-лимфоцитите. Когато процесът на елиминация на патогените се окаже неефективен или твърде продължителен, острото възпаление преминава в хронично [9].

В патофизиологията на възпалителния процес значима е ролята на клетъчни и молекулярни биомаркери, най-съществените от които са: ROS (Reactive oxygen species) и RNS (reactive nitrogen species); деривати на ДНК; цитокини като интерлевкин-6 (IL-6) и тумор-некротизиращ фактор-алфа, както и хемокини; острофазови протеини, като С-реактивния протеин (CRP); простагландини; метаболити на циклооксигеназите; растежни фактори, свързани с възпалението, и транскрипционни фактори като ядрения фактор-каппа В (NF-каппа В); клетки на имунната система.

ROS са биопродукти на нормалния метаболизъм на кислорода със значение за сигнализацията и хомеостазата в човешкия организъм [10, 11]. ROS се отнасят към вътреклетъчната функция и се представят в ниски, но стабилни дози в здравите клетки [12]. ROS може да причини обаче необратими увреждания в ДНК чрез оксидация и модификация на някои клетъчни компоненти, като им попречи да осъществяват функциите си. Това показва, че ROS изпълнява двойка роля – дали ще работи като положителен, предпазващ, или сигнализиращ фактор зависи от баланса между производството му и отделянето му в точното време и на точното място [10, 12, 13]. Токсичността на кислорода може да се дължи на ексцесивно производство или на недостатъчна елиминация от ROS чрез антиоксидантната система. При стрес, причинен от външни фактори, нивата на ROS могат да нараснат драматично и това може да доведе до клетъчно увреждане. Кумулативният термин, използван за това състояние, е оксидативен стрес. Производството на ROS е от ключово значение за прогресията на възпалителните заболявания. ROS се отделят от клетките, участващи в имунния отговор на организма, каквито са полиморфонуклеарни-

те неутрофили, и повишават ендотелната дисфункция чрез окисляване на важни клетъчни сигнални протеини като тирозин-фосфатазата. ROS действа като сигнална молекула и като медиатор на възпалението. ROS може бързо да се свърже с азотния окис и да образува reactive nitrogen species (RNS).

Освен това ROS окислява мастните киселини, което води до образуване на реактивни електрофили, каквито са алдехидите като малондиалдехид, алкени (акролеин) и хидроксиалкени [14, 15]. RNS индуцира нитрозативен стрес, който влошава възпалението [16]. Ролята на RNS е да неутрализира патогените и да стимулира тъканното възстановяване и регенерация, но освен това RNS могат да доведат и до увреждане на ДНК. Добре изяснена е ролята на ковалентните връзки с ДНК в процеса на онкогенезата, но освен това те имат отношение и към патофизиологията на острото възпаление [17]. Пътищата за възстановяване на ДНК са от критично важно значение за предотвратяване на увреди на ДНК, но RNS могат да взаимодействат с тези репаративни механизми и да намалят ефикасността им. Клетъчният отговор на ДНК увредата, който може да включва промяна на пътищата на сигнализация и поява на цитотоксичност, може да предизвика възпаление. Въпреки че в макроорганизма съществува координацията на процесите на репарация на ДНК и реакциите на оксидативен стрес, в литературата има примери, илюстриращи възпалението като отключващ фактор за настъпване на мутации, увреждащи тъканите и в крайна сметка, водещи до канцерогенеза [18]. Ковалентни връзки с ДНК могат да се образуват в резултат на външни фактори или на различни електрофили, произведени от човешкия организъм [19].

По-голямата част от възпалително индуцираните увреждания на ДНК се дължат на RNS, чиято основна функция е унищожаване на патогените, но освен това те имат и свойството да увредят здравите клетки и да доведат до мутации. Един от плейотропните представители на групата RNS е азотният окис, който в концентрация под 400 nM е сигнализираща молекула от ключово значение [20]. При развитие на възпаление обаче имунната система произвежда азотен окис в значително по-високи концентрации [21]. В мястото на възпаление неутрофилните левкоцити и макрофагите произвеждат и супероксидаза, както и множество ензими, които имат отношение към каскадата от химични реакции, водещи до отделяне на RNS, включително радикали (супероксидаза, хидроксили радикали, азотен двуокис) и аниони (пероксини-

трит и нитрозопероксикарбонат), анхидриди (азотен анхидрид), водороден пероксид и други [17].

Интерлевкин (IL) 6 е разтворим медиатор с плейтропен ефект върху възпалението, но освен това оказва влияние върху имунния отговор и хемопоезата. Човешкият IL-6 е изграден от 212 аминокиселини, включва 28 аминокиселинни сигнализиращи пептида и неговият ген се намира върху хромозома 7p21 [22]. След като IL-6 се синтезира в областта на възпаление по време на инициацията, той се придвижва до черния дроб чрез кръвоносната система и следва бърза индукция на голямо количество протеини, характерни за острата фаза на възпалението. Такива протеини са например С-реактивният протеин, серумният амилоид А, фибриноген, хаптоглобин и алфа-1-антихимотрипсин [23]. От друга страна, IL-6 потиска производството на фибронектини, албумин и трансферин. IL-6 стимулира производството на хепцидин, който блокира действието на феропортин-1, отговорен за транспорта на желязото и по този начин намалява нивата на желязото в серума [24]. Когато IL-6 достигне до костния мозък, той стимулира узряването на мегакариоцитите, което води до освобождаване на тромбоцити [25]. Върху тези промени се основават рутинните параклинични тестове за оценка на развитието на възпалението. IL-6 подпомага специфичната диференциация на незрели CD 4+ Т-клетки и с това играе важна свързваща роля между вродения и придобития имунен отговор [22]. Установено е, че IL-6 в комбинация с трансформиращия растежен фактор-бета е незаменим за процеса на диференциация на незрелите CD 4+ Т-клетки [26]. Продължителната хиперпродукция на интерлевкин-6 води до хипергамаглобулинемия и производство на аутоантитела [22].

Тумор-некротизиращият фактор-алфа (TNF- $\alpha$ ) първоначално е разпознат като фактор, който причинява некроза на тумори, но по-късно е установена ролята му в патофизиологията на аутоимунните заболявания. TNF- $\alpha$ , известен още като тумор-некротизиращ фактор, втори член на суперфамилията (TNFSF2), или просто тумор-некротизиращ фактор (TNF), е мултифункционален цитокин с добре известна имунологична роля във вродения и придобития имунитет и в нормалните физиологични функции на имунните клетки, където неговото производство и действие са склонни да бъдат както времево, така и пространствено ограничавани. В противовес абнормно и дълготрайно увеличената продукция на TNF е свързана с възпалителен процес. В последните десетилетия тумор-некротизиращият фактор е известен като адипокин, след като

бяха направени впечатляващи наблюдения върху неговата увеличена продукция в мастната тъкан при затлъстяване, които доведоха до разбирането за възпалителната природа на затлъстяването и асоциираната с него метаболитна патология. Имунометаболизмът се фокусира върху изясняването както на ефектите на имунните сигнали върху метаболитното препрограмиране на неимунните клетки, така и на метаболитните програми, които са в основата на функцията на имунните клетки. По подобен начин се появиха нови научни термини и понятия (като „адипокини“ и „метафламация“), за да се определи уникалната комбинация от припокриващи се медиатори и/или състояния, които допринасят за метаболитната и имунометаболитната хомеостаза в здраве и болест [27]. TNF- $\alpha$  се свързва с два различни рецептора. Това води до множество клетъчни отговори, свързани с преживяемост на клетката, диференциация и пролиферация. Нежеланата и твърде голяма активация на тези рецептори се наблюдава при хронично възпаление и може да доведе до развитие на усложнения от аутоимунен характер [28]. Тумор-некротизиращият фактор-алфа е от решаващо значение за проинфламаторните цитокини при широк кръг от инфекциозни заболявания [29]. Той допринася за клетъчната смърт, апоптозата и в крайна сметка е причина за органна дисфункция при напреднали възпалителни процеси. TNF- $\alpha$  се произвежда при остри възпаления чрез активиране на клетъчната митогенно активирана протеин киназа и ядрения фактор-капа В (nuclear factor kappa B) [30].

С-реактивният протеин (CRP) е открит от Tillet и Francis през 1930 г. Името CRP е дадено, защото за първи път е идентифициран като вещество в серума на пациенти с остро възпаление, което реагира с „С“ въглехидратния антиген на капсулата на пневмокока. CRP е пентамерен протеин, синтезиран от черния дроб, чието ниво се повишава в отговор на възпаление. CRP е реактивен протеин, типичен за острата фаза на възпалението, който се индуцира предимно от действието на IL-6 върху гена, отговорен за транскрипцията на CRP [31]. CRP има както провъзпалителни, така и противовъзпалителни свойства. Той играе роля в разпознаването и ликвидирането на патогени и увредени клетки чрез свързване с фосфохолин, фосфолипиди, хистон, хроматин и фибронектин. С-реактивният протеин може да активира класическата каскада на комплемента, а също и да активира фагоцитните клетки, за да ускори отстраняването на клетъчни остатъци и увредени или апоптозни клетки и чужди патогени. Този процес може да ескалира до сериозна патология, когато е

иницииран от автоантитела, например при идиопатична тромбоцитопенична пурпура, както и може да влоши увреждането на тъканите в определени случаи чрез активиране на системата на комплемента и на възпалителните цитокини [32, 33]. В сравнение със скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ), която е индиректен тест за възпаление, нивата на CRP се повишават и спадат бързо съответно с появата и отстраняването на възпалителния стимул. Постоянно повишени нива на CRP могат да се наблюдават при хронични възпалителни състояния. Има много причини за повишен С-реактивен протеин – остри и хронични състояния, които могат да бъдат инфекциозни или неинфекциозни по етиология. Въпреки това значително повишените нива на CRP най-често са свързани с инфекциозна причина [34]. Умерено повишените стойности на CRP обикновено са свързани с широк спектър от състояния, вариращи от нарушения на съня до пародонтит. Приемът на медикаменти от различни групи може да повлияе на стойностите на CRP. Приемът на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) води до по-ниски стойности на CRP. Известно е, че статините намаляват стойностите на CRP. Приемът на магнезий също може да е причина за по-ниски нива на CRP. Слабо изразено повишение в стойностите на CRP може да се наблюдава при здрави лица. Жените и пациентите в напреднала възраст имат по-високи нива на CRP. Затлъстяването, безсънието, депресията, тютюнопушенето и диабетът могат да допринесат за слабо повишаване на CRP. Ето защо лабораторните резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание [31].

Простагландините (PG) са липиди, производни на арахидонова киселина. Те поддържат хомеостатични функции и медиират патогенните механизми, включително възпалителния отговор. Простагландините и тромбоксан A2 (TXA2), наричани общо простаноиди, се образуват, когато арахидоновата киселина се освобождава от плазмената мембрана чрез фосфолипази (PLAs) и се метаболизира чрез последователните действия на простагландин G/H синтаза или циклооксигеназа (COX) и съответните синтази [35].

Има четири основни биоактивни простагландини, генерирани *in vivo*: простагландин E2 (PGE2), простаглицин (PGI2), простагландин D2 (PGD2) и простагландин F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ). Те са широко разпространени – обикновено всеки тип клетки генерира един или два доминиращи продукта. Простагландините действат като автокринни и паракринни липидни медиатори, за да поддържат локалната хомеостаза в тялото. По време на възпалителен

отговор както нивото, така и профилът на производството на простагландини се променят драстично. Производството на простагландини обикновено е много ниско в невъзпалените тъкани, но се увеличава незабавно при остро възпаление преди набирането на левкоцити и инфилтрацията на имунните клетки. Производството на простагландин зависи от активността на простагландиновите G/H синтази, известни като COX, които представляват бифункционални ензими, съдържащи циклооксигеназа. COX имат пероксидазна активност и съществуват като отделни изоформи, наричани COX-1 и COX-2 [36]. COX-1, представена в повечето клетки, е доминиращият източник на простаноиди, които са отговорни за функции като стомашна епителна цитопротекция и хомеостаза [37]. COX-2, индуцирана от възпалителни стимули, хормони и растежни фактори, е по-важният източник на образуване на простаноиди при възпаление. Въпреки това и двата ензима допринасят за генерирането на авторегулаторни и хомеостатични простаноиди и двата могат да допринесат за освобождаването на простаноиди по време на възпаление.

Видът на произведените простаноиди се определя от различната експресия на тези ензими в клетките, присъстващи на местата на възпаление. Например мастоцитите генерират предимно PGD2, докато макрофагите произвеждат основно PGE2 и TXA2. В допълнение, промени в профила на синтеза на простаноид могат да възникнат при клетъчно активиране. Докато макрофагите в покой произвеждат TXA2 над PGE2, това съотношение се променя в полза на производството на PGE2 след активиране на бактериалния липополизахарид (LPS) [38]. Простагландините упражняват своите ефекти чрез активиране на седем родосин-подобни трансмембранни рецептора и един гликопротеин-свързан рецептор, който представлява хемоатрактантна рецепторно-хомоложна молекула, експресирана върху T-helper 2 клетки (CRTH2 или DP2), която реагира на PGD2, но принадлежи към семейството на хемокиновите рецептори [39]. Простагландините имат двойок ефект – проинфламаторен и противовъзпалителен. Простагландините играят ключова роля в генерирането на възпалителния отговор. Техният биосинтез се увеличава значително във възпалената тъкан и те допринасят за развитието на кардиналните признаци на остро възпаление. Докато проинфламаторните свойства на отделните простагландини по време на острия възпалителен отговор са добре установени, тяхната противовъзпалителна функция не е добре изяснена [40].

## ЗАКЛУЧЕНИЕ

Острото одонтогенно възпаление е сложен биохимичен процес. Изясняването на процесите, свързани с възникването и развитието на възпалителния процес, имат ключово значение за оптимизиране на лечението на острите одонтогенни възпаления.

### Библиография

- Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204-7218.
- Hannood S, Nasuruddin DN. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 8, 2024. Acute Inflammatory Response.
- Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World*. 2011;11(5):627-635.
- Schwager S, Detmar M. Inflammation and Lymphatic Function. *Front Immunol*. 2019;10:308.
- Stone WL, Basit H, Zubair M, et al. Pathology, Inflammation. [Updated 2024 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534820/>
- Clark R, Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol*, 2005;125:629–637.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140:805–820.
- Kolaczowska E, Kuberski P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:159–175.
- Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(7):1126-67.
- Waszczak C, Carmody M, Kangasjärvi. Reactive Oxygen Species in Plant Signaling. *Ann Rev Plant Biol*, 2018;69(1): 209–236.
- Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, et al. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2004; 52: 794–804.
- Herb M, Gluscho A, Schramm M. Reactive Oxygen Species: Not Omnipresent but Important in Many Locations. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 9 (716406): 716406.
- Edreva A. Generation and scavenging of reactive oxygen species in chloroplasts: a submolecular approach. *Agriculture, Ecosystems & Environment*. 2005; 106 (2): 119–133.
- Medeiros MH. Exocyclic DNA adducts as biomarkers of lipid oxidation and predictors of disease. Challenges in developing sensitive and specific methods for clinical studies. *Chem Res Toxicol*. 2009; 22:419–425.
- Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev*. 2011; 111:5944–5972. doi: 10.1021/cr200084z.
- Sunil VR, Shen J, Patel-Vayas K, et al. Role of reactive nitrogen species generated via inducible nitric oxide synthase in vesicant-induced lung injury, inflammation and altered lung functioning. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012; 261: 22–30.
- Hwa Yun B, Guo J, Bellamri M, Turesky RJ. DNA adducts: Formation, biological effects, and new biospecimens for mass spectrometric measurements in humans. *Mass Spectrom Rev*. 2020;39(1-2):55-82. doi: 10.1002/mas.21570.
- Kay J, Thadhani E, Samson L, Engelward B. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. *DNA Repair (Amst)*. 2019;83:102673.
- Miller EC. Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals: Presidential Address. *Cancer Res*. 1978;38:1479–1496.
- Thomas DD, Ridnour LA, Isenberg JS, et al. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling. *Free Radical Biology & Medicine*. 2008;45(1):18–31.
- Lewis RS, Tamir S, Tannenbaum SR, Deen WM. Kinetic analysis of the fate of nitric oxide synthesized by macrophages in vitro. *The Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(49):29350–5.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990; 265: 621–636.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113: 1271–1276.
- Ishibashi T, Kimura H, Shikama Y, et al. Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor in vivo in mice. *Blood*. 1989;74: 1241–1244
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 485–517.
- Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. *Nat Metab* 3. 2021; 1302–1312.
- Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2719.
- Zhao Y, Zhang T, Shen X, et al. Tumor necrosis factor alpha delivers exogenous inflammation-related microRNAs to recipient cells with functional targeting capabilities. *Mol Ther*. 2022;30(9):3052-3065.
- Cairns CB, Panacek EA, Harken AH, Banerjee A. Bench to bedside: tumor necrosis factor-alpha: from inflammation to resuscitation. *Acad Emerg Med*. 2000;7(8):930-41.
- Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
- Cleland DA, Eranki AP. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Apr 23, 2023. Procalcitonin.
- Jungen MJ, Ter Meulen BC, van Osch T, et al. Inflammatory biomarkers in patients with sciatica: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):156.
- Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, et al. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med*. 2006;17(6):430-3.
- Zhiran Ju, Menglan Li, Junde Xu, et al. Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2022, 12(6):2790-2807.
- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:145–182. doi: 10.1146/annurev.biochem.69.1.145.
- Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*. 1998;12:1063–1073.
- Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest*. 2001;108:15–23.
- Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med*. 2001;193:255–261. doi: 10.1084/jem.193.2.255.
- Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 M;31(5):986-1000.