

Ništiar, F.:

PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

ÚVOD

Proteíny akútnej fázy (APP, *acute-phase proteins*) sú definované ako proteíny, ktorých koncentrácie v sére sú zmenené aspoň o 25% v reakcii na zápal a patria sem proteíny komplementu, koagulačného a fibrinolytického systému, antiproteázy, transportné proteíny, zápalové mediátory a ďalšie (Linden a spol., 2008). APP sú citlivé markery na hodnotenie stavu zápalu (Polepalle a spol., 2015). Zvýšené hladiny APP sú spojené so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca ale aj u doposiaľ zdravých jedincov a sú spájané aj s mnohými infekčnými ochoreniami, ako sú napr. periodontitída (Shah a spol., 2010).

KLASIFIKÁCIA

Proteíny akútnej rozdeľujeme do dvoch skupín: typu I a II.

APP typu I sú: sérový amyloid A (SAA), C-reaktívny proteín (CRP), α 1-kyslý glykoproteín (AGP), komplement C3 indukovaný prozápalovými cytokínmi (IL-1 a TNF).

APP typu II sú: fibrinogén, haptoglobín, α 2-makroglobulínu, α 1-antichymotrypsín, α 1-antitrypsín indukovaný s IL-6 a podobnými cytokínmi (Ebersole a Cappelli, 2000).

Veľmi často sú triedené (obr. 1):

1. **Pozitívne proteíny akútnej fázy**
2. **Negatívne proteíny akútnej fázy**

Tab. 1 – Triedenie proteínov akútnej fázy

SKUPINA	BIELKOVINA
POZITÍVNE PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY	
Hlavné	sérový amyloid A, C-reaktívny proteín, zložka sérového amyloidu P
Zložky komplementu	C2, C3, C4, C5, C9, B, inhibítor C1, C4 viažuci proteín
Koagulačné proteíny	fibrinogén, von Willebrandov faktor
Inhibítory proteínáz	α 1-antitrypsín, α 1-antichymotrypsín, α 2-antiplazmín, heparínový kofaktor II, inhibítor plazminogénového aktivátora I
Kov-viažuce proteíny	haptoglobín, hemopexín, ceruloplazmín, Mn-superoxid dismutáza
Iné proteíny	α 1 kyslý glykoproteín, hem oxygenáza, manózu viažuci proteín, leukocytový proteín I, lipoproteín (a), lipopolysacharid viažuci proteín
NEGATÍVNE PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY	
	albumín, pre-albumín, transferín, apoA1, apoAII, α 2-HS glykoproteín, inter- α -trypsin inhibítor, histidín bohatý glykoproteín

Pozitívne APP sú tie, ktoré sa zvyšujú počas zápalovej reakcie a negatívne APP sú tie, ktoré vykazujú pokles koncentrácie v sére počas prehlbovania zápalu (Ide a spol., 2003).

Pozitívne proteíny akútnej fázy zahŕňajú C-reaktívny proteín, sérový amyloid A, zložku sérového amyloidu P, faktory komplementu, manán viažuci lektín, fibrinogén, protrombín, koagulačný faktor VIII, von Willebrandov faktor, plazminogén, α 2-makroglobulín, feritín, ceruloplazmín, haptoglobín, α 1-antitrypsín a α 1-antichymotrypsín. Ich funkcia spočíva v opsonizácii mikróbov, priťahovaní imunitných buniek do miesta zápalu, indukujú enzýmy

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

degradujúce extracelulárny matrix, zabezpečujú chemotaxiu, zhlukovanie a lýzu terčových buniek, aktivácia komplementu, degradácia krvných zrazenín, bránia koagulácii a fibrinolýze inhibíciu trombínu (obr. 1). Ďalej viažu hemoglobín a inhibujú vychytávanie železa mikróbmami. Serpín tlmí rozvoj zápalu (Ebersole a Cappelli, 2000).

Negatívne proteíny akútnej fázy zahŕňajú antitrombín, albumín, transferín, transtretín, transkortín a retinol-viažuci proteín. Ich funkcie sú zvýšenie koagulácie, zvýšenie voľného kortizolu v krvi, obnovenie homeostázy po strese (Ebersole a Cappelli, 2000).

Na základe odpovede na zápalové stimuly sú klasifikované ako:

1. Silné proteíny akútnej fázy.
2. Mierne proteíny akútnej fázy.
3. Slabé proteíny akútnej fázy.

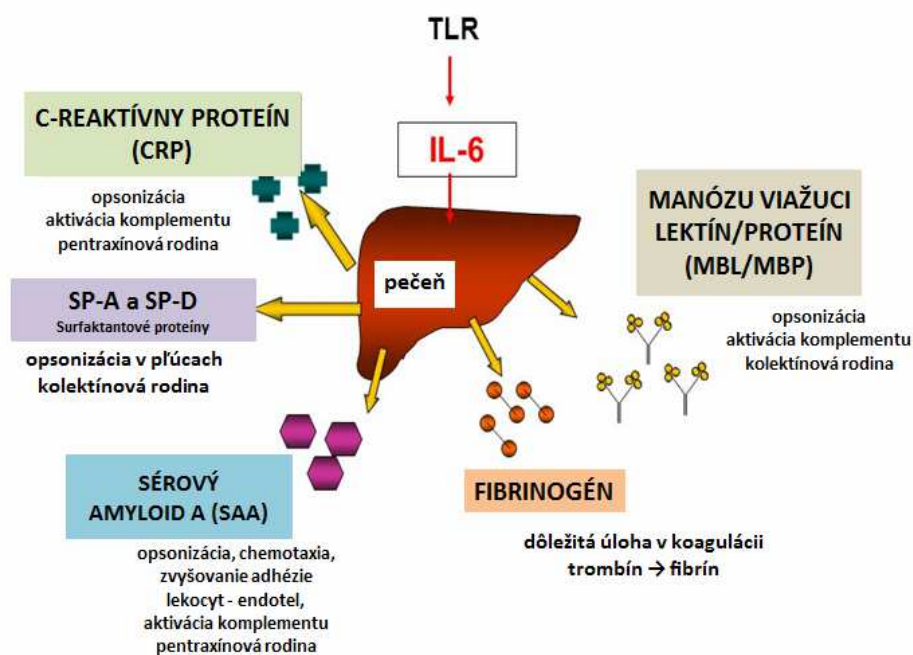
Silné proteíny akútnej fázy zahŕňajú C-reaktívny proteín, α_2 -makroglobulín, sérový amyloid A, ktoré rýchlo reagujú na zápalové podnety a ich hladiny v sére sa môžu zvýšiť niekoľko sto násobne (obr. 2).

Mierne proteíny akútnej fázy zahŕňajú haptoglobulín, fibrinogén, α_1 -antitrypsín, ktoré sa môžu zvýšiť 2 – 10 násobne (obr. 2).

Slabé proteíny akútnej fázy sú C3 zložka komplementu a ceruloplazmín, ktoré sa môžu zvýšiť až na 2 násobok (obr. 2) (Ide a spol., 2003).

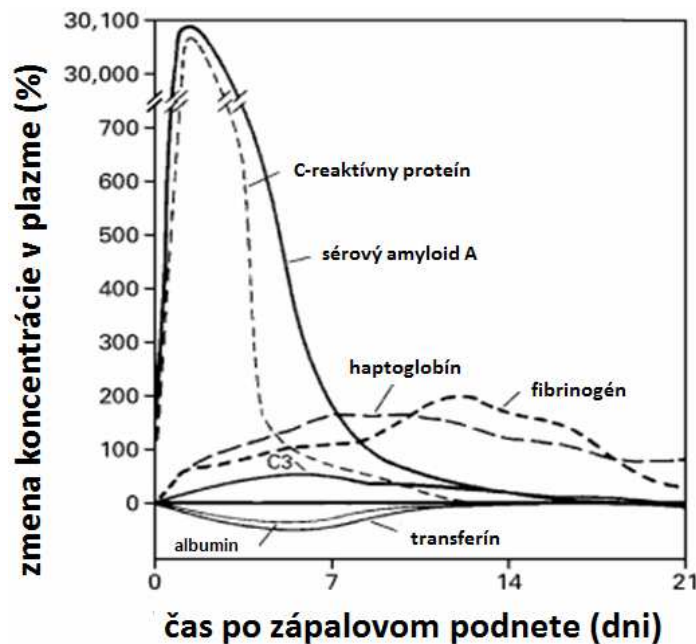
Proteíny akútnej fázy sú produkované najmä v hepatocytoch, ale môžu ich produkovať aj bunky epitelové, endotelové a spojovacieho tkaniva.

ÚČINKOM IL-6 PEČEŇ PRODUKUJE PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY



Obr. 1 – Reakcia akútnej fázy

Ništiar, F.:
PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE



Obr. 2 – Zmena hladín proteínov akútnej fázy v plazme po zápalovom podnete

REGULÁCIA TVORBY PROTEÍNOV AKÚTNEJ FÁZY

Cytokíny sa podieľajú na vyvolanie reakcie akútnej fázy (obr. 1). Van Miert (1995) rozlišuje tri hlavné skupiny cytokínov, ktoré regulujú produkciu APP.

1. Cytokíny, ktoré pôsobia ako pozitívne alebo negatívne rastové faktory zahŕňajú IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12 a granulocytový/makrofágový kolónie stimulujúci faktor.

2. Cytokíny, ktoré majú prozápalové vlastnosti sú TNF- α/β , IL1 α/β , IL-6, IFN- α/γ , IL-8, makrofágový inhibičný proteín-1.

3. Faktory s protizápalovým účinkom – antagonisty receptora IL-1, rozpustné receptory IL-1, IL-1 viažuci proteín a TNF- α viažuci proteín (van Miert, 1995).

IL-1 je považovaný za dôležitý mediátor zápalu, pretože bola preukázaná jeho prítomnosť v miestach zápalu a jeho schopnosť indukovať zápalovú odpoveď. Indukcia IL-6 prostredníctvom IL-1 sa čiastočne vysvetľuje úlohu tohto cytokínu v produkcii APP. IL-1 zvyšuje transkripciu určitých APP a znižuje transkripciu iných pečňových proteínov (Ide a spol., 2003).

IL-6 je pleiotropný cytokín podieľajúci sa na regulácii odpovede akútnej fázy, imunitnej odpovede a hematopoézy. Ďalej pôsobí pri mnohých zápalových stavoch a v priebehu reakcie akútnej fázy vyvolanej po účinku endotoxínov alebo septického šoku, zvyšuje hladinu faktorov inhibujúcich leukémiu v plazme a zápalových tekutinách tela a má za následok indukciu APP typu II (Polepalle a spol., 2015).

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je považovaný za hlavnú mediátor zápalu. Účinky TNF na indukciu APP zahŕňajú zvýšenú biosyntézu zložiek komplementu B, C3 a α_1 -antichymotrypsínu. TNF okrem toho znižuje biosyntézu albumínu a transferínu. Všetky tri

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

cytokíny (IL-1, IL-6 a TNF) sa môžu dostať krvou do vzdialených miest, vyvolávajúc reakciu akútnej fázy (Ebersole a Cappelli, 2000).

Glukokortikosteroidy znižujú hladinu IL-1, TNF a IL-6 v periférnej krvi pomocou transkripcie, translácie a predlžujú ich dopad na terčové bunky prostredníctvom zvýšenia expresie svojich receptorov. Prostaglandíny inhibujú aj uvoľňovanie IL-1 z makrofágov. Existujú zjavné mechanizmy spätnej väzby zahŕňajúce APP syntetizované v pečeni a neuroendokrinné faktory z centrálného nervového systému, ktoré prispievajú k regulácii odpovede akútnej fázy na zápal (Ide a spol., 2003).

POZITÍVNE PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY

C-reaktívny proteín (CRP) je dôležitý APP, ktorý bol objavený v roku 1930. CRP je úzko spojený s IL-6 dôležitým prozápalovým cytokínom, ktorý pôsobí ako primárny induktor syntézy CRP v pečeni. Bolo dokázané, že plazmatické hladiny CRP sú regulované na úrovni transkripcie indukovanej IL-1 (Gruys a spol., 2005).

CRP je primárne syntetizovaný v hepatocytoch, zatiaľ čo mimopečeňová syntéza CRP bola popísaná v lymfocytoch v periférnej krvi, alveolárnych makrofágoch, mozgových neurónoch, dýchacom trakte, aterosklerotickom pláte, koronárnych cievach, obličkách, tukovom tkanive a epitelových bunkách pľúc. CRP ukazuje súvislosť s fajčením, obezitou, konzumáciou kávy, triglyceridmi, diabetes a ochoreniami periodontu. V ústnej dutine, CRP bol zistený v slinách a GCF (gingivokrevikulárna tekutina), aj keď zatiaľ nie je potvrdené či tkanivo ďasien je schopné produkovať CRP. Predpokladá sa, že ľudský ďasno je schopné produkovať CRP spolu s IL-1 (Keles a spol., 2007). Keď sa viaže k baktériám propaguje väzbu ku komplementu a uľahčuje ich pohltie fagocytmi. Tento proces obaľovania proteínom zvyšuje fagocytózu podobne ako opsonizácia protilátkami (Ebersole a Cappelli, 2000).

C-reaktívny proteín je normálne prítomný v mg/ml (obyčajne <3 mg/l), ale jeho množstvo sa môže dramaticky zvýšiť až na stovky mg/ml do 72 hodín od poranenia tkaniva (obr. 2). To predstavuje 100 – 1000 násobný nárast v priebehu niekoľkých hodín od poškodenia tkaniva (Zima a spol., 2007). Zvýšenie hladín CRP a zníženie adiponektínu v plazme sú spojené so zvýšeným rizikom aterosklerózy (Ide a spol., 2003). Existujú dôkazy, že paradentóza a ochorenia koronárnych tepien (CAD), sú vzájomne prepojené zápalovými stimulmi, ako sú teplo, úrazy, infekcie a hypoxia (Iwamoto a spol., 2003). Zápalové mediátory, IL-1, IL-6 a TNF- α sa uvoľňujú počas periodontitídy a stimulujú hepatocyty k produkcii CRP. Týmto spôsobom, možno očakávať, že v prítomnosti chronickej paradontitídy, budú vyššie sérové hladiny CRP (Persson a spol., 2005). Po akútnom poškodení tkaniva, hladiny CRP stúpajú v sére alebo v plazme počas 24 až 48 hodín a dosahujú vrchol v akútnej fáze (sú hladiny viac ako tisíc násobné). Jeho úroveň klesá ústupom zápalu alebo poranenia. Takto hladiny CRP poskytujú informácie pre diagnostiku, monitorovanie, najmä

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

pooperačného stavu a liečbu zápalového procesu a s nim spojenej choroby (Iwamoto a spol., 2003).

Bola preukázaná koreláciu medzi periodotitídou a zvýšenou hladinou CRP a potvrdená súvislosť medzi paradentózou a určením rizikových faktorov pre zvýšenie CRP (Slade a spol., 2000).

Bola zistená korelácia medzi zvýšením CRP v gingivokrevikulárnej tekutine (GCF) a periodontitídou (Fitzsimmons a spol., 2010). Preukázala sa koreláciu medzi paradentózou a zvýšením CRP v sére aj v GCF (Megson a spol., 2010).

Boli skúmané účinky nechirurgickej parodontálnej liečby na hladinu CRP v sére a jeho vzťah s BMI (body mass index) a s HDL u pacientov s ťažkou paradentózou a bolo zistené, že periodontálna liečba znižuje hladiny CRP v krvi (Leite a spol., 2014). Zvýšené hladiny CRP môžu odhaliť pooperačné infekcie v stomatochirurgii. Mierny vzostup CRP je po infarkte myokardu a môže byť jeho monitorovanie užitočné aj počas autoimunitných ochorení. Z toho vyplýva, že nevýhodou stanovenia CRP je jeho nízka špecificita. Relatívne riziko kardiovaskulárnej udalosti na základe vysoko citlivého stanovenia CRP je:

- nízke riziko: CRP < 1,0 mg/l
- stredné riziko: CRP 1,0 – 3,0 mg/l
- vysoké riziko: CRP > 3,0 mg/l.

Pri akútnom zápale je CRP vyššie ako 10,0 mg/l.

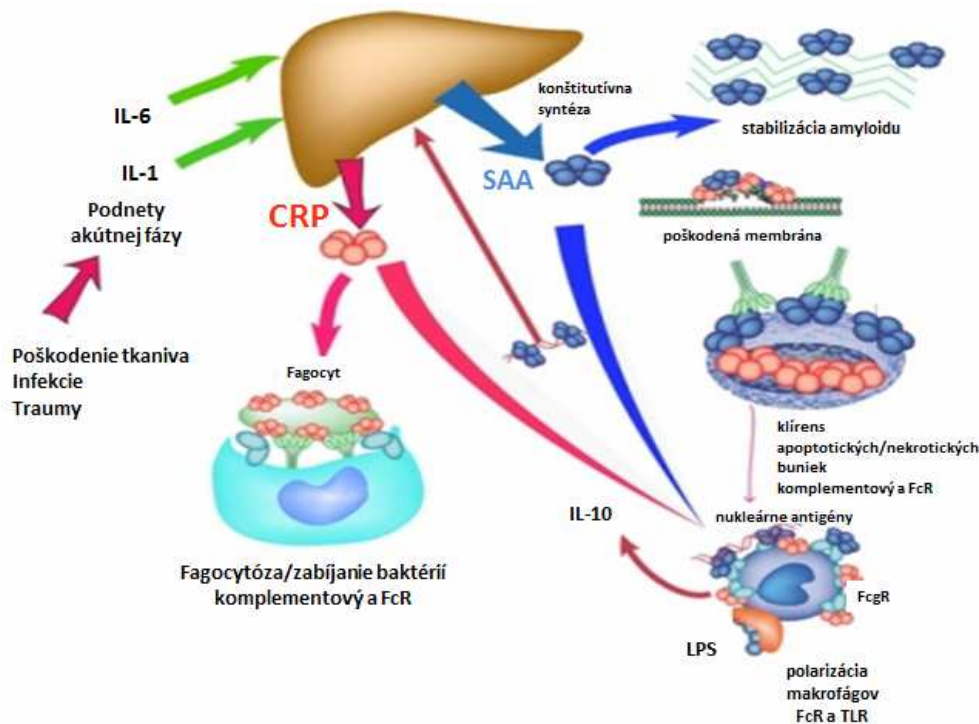
Sérový amyloid A (SAA) je prekursor proteínu amyloidu A pri sekundárnej amyloidóze uložený do interstícia tkanív a interferuje s normálnou funkciou tkaniva (obr. 3). Patrí spolu s CRP do skupiny proteínov nazývaných pentraxíny (Du Clos, 2013). SAA má viaceré izoformy SAA1, SAA2 a SAA4. Izoformy SAA1 a SAA2 sú stimulovaná zápalovými cytokínmi až 1000-násobne počas zápalu, podobne ako CRP je sledovaný ako dôležitý zápalový marker.

Pri štúdiu nechirurgická parodontálnej liečby u pacientov s chronickou generalizovanou paradentózou (CPG) sa sledovalo či táto má nejaký priaznivý vplyv na funkciu obličiek (Graziani a spol., 2010a). Väčšia zvýšenie CRP a SAA bolo pozorované v priebehu prvých 24 hodín a zníženie po 30 dní liečby. Intenzívna terapia parodontálnej infekcie môže zvýšiť funkciu endotelu a môže znížiť systémové zápalové markery, ktoré pôsobia ako riziko závažných ochorení (Graziani a spol., 2010a). Kinetika zápalových markérov v sére počas a po ukončení liečby zahŕňajúcej chirurgickú a nechirurgickú liečbu chronickej periodontitídy (CP) ukázala výrazné zvýšenie hladín sérových CRP a SAA 24 hodín po nechirurgickej liečby a operáciách periodontu (Graziani a spol., 2010b).

Hodnotili vplyv plne humanizovanej anti-TNF- α monoklónovej protilátky, adalimumab (ADA) na stav parodontu pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) a porovnali profil sérové bielkovín pred a po liečbe s ADA (Kobayashi a spol., 2014). Zložka komplementu H, SAA, C4,

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

fosfolipáza D a α -1-kyslý glykoproteín vykazovali pokles po terapii s ADA (Kobayashi a spol., 2014).



Obr. 3 – Prehľad hlavných aktivít pentraxínov (CRP a SAA). Oba CRP a SAA patria k hlavným sérovým proteínom produkovaným pečeňou. U ľudí CRP je hlavný a SAA doplnkový marker reakcie akútnej fázy.

SAA má dôležitú úlohu v obmedzení transportu cholesterolu do pečene, pôsobí pri chemotaxii a indukuje enzýmy degradujúce extracelulárny matrix. Dlhodobou zvýšené hladiny SAA sú rizikovým faktorom aterosklerózy a môžu viesť k vzniku sekundárnej amyloidóze. Chráni chromatin pred pôsobením imunitného systému.

Plazminogén (PLG) je glykoproteín (molekulová hmotnosť 92 kDa) syntetizovaný v pečeni, cirkulujúci v krvi s polčasom 2,2 dní. PLG je prekursor plazmínu, ktorý rozpúšťa fibrínové zhluky na degradačné produkty fibrínu (FDP) a D-dimér. Konverzia na aktívnu proteázu je sprostredkovaná serínovými proteázami (t-PA a u-PA). Vytvorený plazmín je rýchlo inaktívovaný jeho hlavným inhibítorom α_2 -antiplazmínom. PLG aktivujúci systém má zásadný význam v extracelulárnej proteolýze. Pôsobí v mnohých fyziologických a patologických reakciách (obr. 4), v raste nádorov a ich invázii (Graziani a spol., 2010a). Plazminogén je aktivovaný serínovými proteázami. Existujú dva typy:

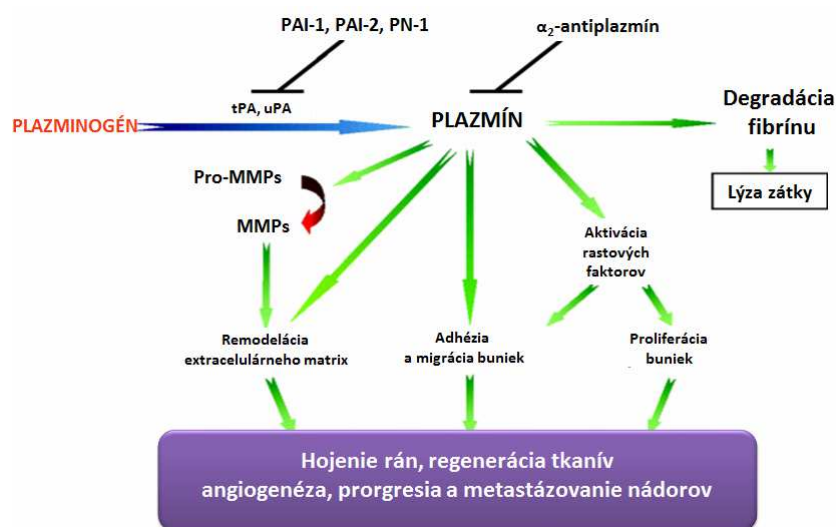
1. typ – tkanivovo/cievna PA (t-PA)
2. typ - urokinázová PA (u-PA).

t-PA a u-PA sú súčasťou komplexu enzýmovej kaskády, ktorá je súčasťou fibrinolýzy za konverzie proenzýmu plazminogénu na širokospektrálnu proteínázu a plazmín (obr. 4). Pri paradentóze sa vytvára v mieste zápalu plazmín, ten aktivuje proMMPs na proteázy, ktoré sú

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

špecifické pre kolagén a elastín, tiež zodpovedá aj za degradáciu fibrínu a extracelulárneho matrix (ECM) (Buduneli a spol., 2005).

V GCF boli preukázané vyššie koncentrácie t-PA a PAI-2 čo svedčí o tom, že sa podieľajú na zhoršení zápalu ďasien. Okrem toho, bolo uvedené, že t-PA a PAI-2 hrajú významnú úlohu v periodontálnej deštrukcii tkaniva a v remodelácii tkanív a používajú sa ako klinické markery v GCF na hodnotenie periodontálneho ochorenia a jeho liečby (Xiao a spol., 2000). Nedávno bolo zistené, že zvýšené hladiny t-PA a PAI-2 v GCF pri zväčšení ďasien u pacientov po účinku cyklosporínu A naznačuje zapojenie systému PA do patogenézy vedľajších účinkov terapie s cyklosporínom A (Buduneli a spol., 2004).



Obr. 4 – Plasminogén a jeho úlohy. tPA a uPA = serínové proteázy, PAI-1 a PAI-2 = inhibítory aktivátora plazminogénu, PN = proteázový nexín, tPA a uPA = aktivátory plazminogénu (serínové proteázy), MMPs = matrixové metaloproteinázy.

Referenčné hodnoty plazminogénu sú:

- novorodenci: 50 – 90%
- deti a dospelí: 80 – 120%
- koncentrácia v plazme: 100 – 160 mg/l.

Zvýšené hodnoty PLG sa vyskytujú pri: liečení steroidnými anabolikami, pri hypotyreoidizme, počas tehotenstva. Ďalej pri ochoreniach pečene, DIC a pooperačne.

Fibrinogén (koagulačný faktor I, FBG) je jedným z APP syntetizovaný najmä hepatocytmi, ktorých hladiny sú zvýšené počas infekcií a zápalových stavov, vrátane ochorenia parodontu. Jedná sa o 340 kDa glykoproteín skladá z 2 identických čiastkových jednotiek spojených dohromady disulfidickými väzbami. Funguje ako faktor zrážania krvi v primárnej homeostáze a podporuje agregáciu trombocytov a tvorbu fibrínovej zátky v mieste poranenia cievy v sekundárnej homeostáze (Sahingur a spol., 2003).

Hladiny fibrinogénu môžu byť zvýšené 2 – 10 násobne v priebehu zápalového procesu. Fibrinogén je produkovaný aj pľúcnyimi a črevnými epitelovými bunkami v reakcii na infekcie

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

a na prozápalové cytokíny, podieľa sa na lokalizovanej reakcii akútnej fázy počas zápalového procesu. Tvorba fibrinogén je stimulovaná aj degradačnými produktmi fibrinogénu alebo fibrínom a indikuje zosilnenie spätno-väzbového oblúku, ktorý vyžaduje makrofágy.

Štúdie ukazujú, že nadmerná produkcia fibrinogénu by mohla hrať úlohu v regulácii imunitnej odpovede hostiteľa. Okrem toho existuje vzťah medzi 455G/A polymorfizmom v 5'-koncovej oblasti promótoru génu β -fibrinogénu a zvýšené hladiny fibrinogénu predstavujú riziko pre chronickú parodontitídu (Sahingur a spol., 2003). Graziani a spolupracovníci (2010a) hodnotili hladiny sérového fibrinogénu u pacientov s chronickou generalizovanou paradentózou (GCP) a súčasným ochorením obličiek. Fibrinogén bol mierne zvýšený v prvých 24 hodinách po nechirurgickej liečby parodontu a normalizoval sa po 30 dňoch.

Nízke hladiny fibrinogénu (pre zrážanie treba aspoň 0,6 g/l) môžu byť spôsobené aktiváciou koagulačného systému, keď je spotreba koagulačných faktorov väčšia ako ich syntéza (známe pri DIC, akútnych kritických ochoreniach, sepe a traume).

Znížené hladiny fibrinogénu sú pozorované aj pri vrodenej (autozómovo recesívnej) afibrinogenémii, hypofibrinogenémii, disfibrinogenémii, diseminovanej intravaskulárnej koagulácii, pri fibrinolytickej liečbe, niektorých ťažších poruchách pečene parenchýmu, zvýšených krvných stratách, krvácaní ďasien od raného detského veku a pod. Zvýšené hladiny fibrinogénu sa vyskytujú pri zápalových (je proteín akútnej fázy zápalu a spolu s ďalšími plazmatickými bielkovinami – hlavne imunoglobulínmi spôsobuje zvýšenú sedimentáciu krvi pri zápaloch) a neoplastických ochoreniach, v tehotenstve, pooperačných stavoch a pod. Rizikovými faktormi, ktoré sa môžu podieľať na zvýšení hladiny fibrinogénu sú psychický a fyzický stres, vysoká hladina krvného cukru, veľmi vysoká hladina LDL cholesterolu, estrogény pri hormonálnej antikoncepcii a v substitučnej hormonálnej liečbe, fajčenie a obezita.

Referenčné hodnoty pre fibrinogén:

- Fibrinogén ako antigén: 1,49 – 3,53 g/l
- Fibrinogén: 1,5 – 4,0 g/l
- Fibrinogénový antigén/funkčný fibrinogén: 0,59 – 1,23

Manózu – viažuci lektín (MBL), resp. manózu – viažuci proteín (MBP) je dôležitá molekula vrodenej imunity. Stimuluje klasickú dráhu komplementu ako opsonín. Pôsobí aj ako slabý APP. Tým zohráva úlohu v obrane proti invadujúcim mikroorganizmom pri parodontitíde. MBL je produkovaný v pečeni a patrí do kolektínovej rodiny. Kolektínyn obsahujú kolagénu–podobnú oblasť a lektínovú väzbovú doménu pre sacharid. Takto MBL môže rozpoznať sacharidové štruktúry, najmä manózu obsahujúce terminálne skupiny, nachádzajúce sa na povrchu rôznych mikroorganizmov. Medzi tieto mikroorganizmy patria *Neisseria meningitidis*, druhy *Candida*, *Aspergillus fumigatus*, *Staphylococcus aureus*, β -hemolytické streptokoky skupiny A ako aj anaeróbne baktérie ako *Bifidobacterium bifidum* a *Veillonella dispar* (Montebugnoli a spol., 2005).

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

Zaujímavé je, že aj periodontálne patogény *A. actinomycetemcomitans* a *P. gingivalis* majú na svojom povrchu na manózu bohatý polysacharid. Keď sa naviaže na periodontálne baktérie, MBL interaguje so sérovými serínovými proteázami, známymi ako MBL-spojené serínové proteinázy (MASPs) a tvorí MBL komplex. MBL komplex a vzory sacharidov na baktériách interagujú s C4 a aktivujú klasickú dráhu komplementu na protilátkach nezávislým spôsobom. Hladina MBL je v priemere 1,2 – 1,6 µg / ml. Jedinec s hladinami pod 0,5 až 1,0 µg/ml je považovaný za MBL deficientný. Hladiny MBL v plazme sa zvyšujú počas infekcií a zápalových procesov (Maffei a spol., 2005). Skúmali aj to, či sa hladina MBL zvýši počas paradontitídy, a to, či MBL deficitní jedinci sú náchylnejší na paradentózu. Koncentrácie MBL v plazme sa výrazne nelíšili u stredne ťažkej a ťažkej paradentóze v porovnaní s kontrolami a deficit MBL nebol spojený s náchylnosťou na paradentózy (Maffei a spol., 2005). Skúmali aj koreláciu šesť funkčných polymorfizmov v *MBL2* géne na hladiny MBL v plazme a ich vzťahu k paradentóze a bolo zistené, že vysoko produktívne genotypy mali významne vyššiu hladinu MBL ako nízko expresívne a deficitné genotypy, tým chránili pred paradentózou viac (Louropoulou a spol., 2008).

Nedostatok MBL je prítomný u asi 5% ľudí európskeho pôvodu a asi u 10% v subsaharskej Afrike. Väčšina dospelých s MBL deficitom vyzerá zdravo, ale nízke hladiny MBL sú spojené so zvýšeným rizikom infekcie u batoliat, u pacientov s rakovinou podstupujúcich chemoterapiu, a u pacientov po transplantáciu na imunosupresívnych liekoch (Degn a spol., 2011).

Haptoglobín (Hp) je pozitívny APP produkovaný v pečeni, ktorý silne viaže hemoglobín, má protizápalové schopnosti a viaže sa na CD11b/CD18 integríny, ktoré predstavujú hlavné receptory na bunkových membránach leukocytov. Zhruba 10 % degradovaného hemoglobínu je každý deň uvoľneného do obehu. Zvyšných 90 % je prítomných v starých erytrocytoch, ktoré sú degradované v bunkách RES. Množstvo haptoglobínu v plazme človeka sa pohybuje od 400 do 1800 mg Hb-väzbovej kapacity v 1 litry. Komplex haptoglobín-hemoglobín je z krvného obehu rýchlo vychytávaný bunkami retikuloendotelovej sústavy. Voľný hemoglobín prechádza glomerulami obličiek do tubulov a má tu tendenciu precipitovať. Komplex hemoglobín-haptoglobín je však dostatočne veľký, takže neprechádza glomerulami. Funkcia haptoglobínu teda spočíva v zamedzovaní strát voľného hemoglobínu obličkami. Voľný hemoglobín je nefrotoxický, preto je tvorba hemoglobín-haptoglobínového komplexu veľmi rýchla. Tým sa zachováva cenné železo, prítomné v hemoglobíne, ktoré by inak uniklo z tela. Jeho množstvo sa môže znížiť masívne erytolýzou a keď je krv hemolytická. Jeho stanovenie hemoglobín viažucim testom môže dať nespoľahlivé výsledky. Haptoglobín viaže a odstraňuje voľný hemoglobín uvoľnený pri intravaskulárnej hemolýze tým, že vytvorí komplex, ktorý je rýchlo odstraňovaný hepatocytmi (Gruys a spol., 2005). Po poškodení, infekcii alebo zápale sa haptoglobín zvyšuje 2 až 10 násobne (Ebersole a Capelli, 2000).

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

Pri skúmaní zmien slinného proteómu počas aktívnej periodontitídy, identifikovali haptoglobín ako zložku hostiteľskej obrany, ktorý nebol predtým spájaný s touto chorobou a navrhli haptoglobín ako nový potenciálny biomarker pre sledovanie aktivity choroby pri paradentóze (Haigh a spol., 2010). Bol porovnaný účinok fotodynamickej terapie, diódového lasera a ultrazvukového čistenia na hladiny cytokínov a APP v GCF reziduálnych paradontálnych váčkoch. Neboli zistené žiadne významné rozdiely medzi týmito tromi spôsobmi ošetrovania v každom časovom okamihu pre haptoglobín (Giannopoulou a spol., 2012).

Nízke hladiny haptoglobínu boli zistené u pacientov s hemolytickými anémiami, po popáleninách a v tehotenstve. To sa vysvetľuje skutočnosťou, že zatiaľ čo polčas života haptoglobínu je asi 5 dní, polčas komplexu hemoglobín-haptoglobín je asi 90 minút, takže komplex sa odstraňuje pečňovými bunkami omnoho rýchlejšie. Sérová koncentrácia haptoglobínu stúpa pri akútnych stavoch (proteín akútnej fázy) a klesá pri poruchách proteosyntézy v pečeni. Ďalej sa môže haptoglobín zvýšiť pri infekciách, zápaloch, traumách, diabetes mellitus, kolagenózach, amyloidóze, leukémii, nefrotickom syndróme a fajčení.

Orientačné referenčné hodnoty u detí:

- Nedonosené: < 0,26 g/l
- donosené do 6 mesiacov: < 0,70 g/l
- 6 mesiacov – 18 rokov: 0,22 – 1,69 g/l.

Podľa niektorých prameňov haptoglobín nie je prítomný u novorodencov do 3 mesiacov života, v 4. mesiaci už môže dosahovať hodnoty pre dospelých.

Orientačné referenčné hodnoty u dospelých: 0,3 – 2,0 g/l.

CD14 je APP na povrchu rôznych buniek, ako sú monocyty, makrofágy, neutrofil, chondrocyty, B lymfocyty, dendritické bunky, gingiválna fibroblasty, keratinocyty a línie ľudských epiteliálnych črevných buniek. CD14 existuje v dvoch formách, prvá je ukotvená na membráne glykozylfosfatidylinozitolovým chvostom (mCD14), druhá je solubilná forma (sCD14). Solubilná forma CD14 sa objaví po uvoľnení mCD14 z membrány, alebo je priamo vylučovaná z intracelulárnych vezikúl (Kirkland, T.N., Viriyakosol, S. (1998)).^[3]

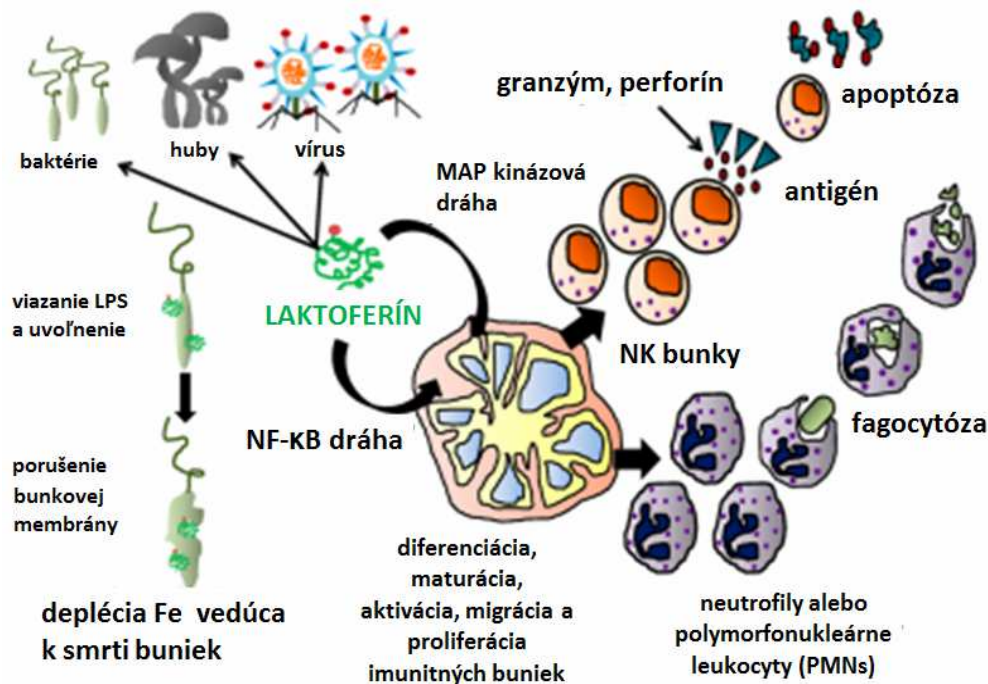
CD14 bol pôvodne opísaný ako špecifický receptor pre LPS gram-negatívnych baktérií, receptor pre peptidoglykán gram-pozitívnych baktérií a prítomný na monocytoch. Hladina CD14 v sére normálneho dospelého človeka predstavuje 1000 násobok oproti hladine LPS pozorovanej u pacientov so septickým šokom so smrteľnými následkami. Niekoľko klinických štúdií udáva vyššie sérové hladiny CD14 pri zápalových stavoch, ako je napr. Kawasakiho choroba, atopická dermatitída, ochorenia pečene, reumatoidná artritída (RA), systémový lupus erythematosus, primárny Sjögrenov syndróm a paradontitídy. V poslednej dobe, sérové CD14 sa javí ako regulačný faktor, ktorý je schopný modulovať bunkovú a humorálnu imunitnú odpoveď interakciou priamo s T a B-bunkami (Bas a spol., 2004).

Ništiar, F.:

PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

Hladiny sCD14 boli zvýšené pri rôznych zápalových stavoch a korelovali s CRP a IL-6. Úloha zápalu a IL-6 na expresii CD14 v pečeni bola nakoniec potvrdená aj v experimentálnom modeli reakcie akútnej fázy po injekcii terpentínu myšiam. Tieto údaje poskytujú prvé informácie o úlohe IL-6 v regulácii expresie CD14 v pečňových bunkách a ukazujú, že CD14 sa chová *in vivo* ako APP typu 2 (Bas a spol., 2004).

Laktoferín (Lf) je glykoproteín transferínovej rodiny viažuci železo v slinách, ktorý je produkovaný neutrofilmi a epitelovými bunkami žliaz. Molekula má bakteriostatické, baktericídne, protizápalové, fungicídne a antivírusové vlastnosti (obr. 5). Je dôležitou súčasťou prirodzenej imunity, najmä v súvislosti s ochranou povrchu slizníc pred mikrobiálnou infekciou. Lf hrá zásadnú úlohu pri poskytovaní železa a pri regulácii homeostázy železa. Môže existovať v dvoch formách: bezželeznaté APO-Lf forma; alebo železo viažuca Fe-Lf forma. Je dobre známe, že Lf inhibuje adhéziu sekvestráciou železa (Arslan a spol., 2009).



Obr. 5 – Úloha laktoferínu vo vrodenej imunite

Laktoferín sa tvorí v celom rade tkanív a je často nájdený v ľudských exokrinných sekrétoch, ako sú slzy, sliny, pot, kolostrum a mlieko. Polymorfonukleárne leukocyty majú uložené veľké množstvo laktoferínu vo svojich sekrečných granulách. Boli študované rozdiely v koncentrácii laktoferínu v slinách u pacientov s ochorením parodontu a bez ochorenia. Pacienti s chronickou periodontitídou mali vyššie koncentrácie laktoferínu v slinách v porovnaní s periodontálne zdravými jedincami (Glimvall a spol., 2012).

U ľudí sa Lf gén (*LTF*) nachádza na chromozóme 3 (3q21-q23).

Pentraxín-3 (PTX3) je APP pentraxínovej rodiny, tvorí sa v stimulovaných makrofágoch, endoteliálnych bunkách, myeloidných bunkách a dendritických bunkách cytokínmi a

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

endotoxínmi, ako sú bakteriálne produkty, IL-1 a TNF (Slade a spol., 2000). Je exprimovaný v odpovedi na rôzne zápalové podnety alebo infekčné činitele a interaguje s rôznymi ligandmi. Interakcia PTX3 s povrchovým imobilizovaným komplementom C1q má za následok aktiváciu klasickej komplementovej kaskády. PTX3 je však nezávislý indikátor aktivity ochorenia (Mantovani a spol., 2008). Pri porovnaní úrovne pentraxínu-3 v GCF a plazme počas paradentózy a v zdraví, sa v oboch substrátoch PTX3 zvyšuje u pacientov s periodontitídou. Preto je PTX3 považovaný za marker zápalovej aktivity počas periodontálneho ochorenia (Pradeep a spol., 2011). Boli vyhodnotené hladiny PTX3 v slinách a sére u pacientov s chronickou generalizovanou a agresívnou paradentózou a PTX bolo zadenované ako diagnostický nástroj pre periodontálny zápal (Pinar a spol., 2014a).

Normálne hladiny PTX3 v krvi sú <2 µg/l. Pri zápalových podmienok rýchlo stúpa a dosahuje vrchol za 6 – 8 hodín po indukcii zápalu (200 – 800 µg/l).

Ceruloplazmín je APP kódovaný génom *CP*, ktorý sa významne zvyšuje pri zápalových stavoch, pomáha pri prenose medi v tele a má vplyv na príjem železa do buniek, pretože je schopný oxidovať železnatú formu železa na železitú, čo vedie ku zmene hladiny železa v sére ku zmene ceruloplazmínu v sére. Určité štúdie uvádzajú, že sérové hladiny ceruloplazmínu sa zvyšujú u pacientov s agresívnou ako aj chronickou paradentózou, ale hladiny boli vyššie u pacientov s agresívnou paradentózou a preto je potenciálny marker pre diagnostiku paradentózy (Harshavardhana a spol., 2013).

Ceruloplazmín je hlavný med'-prenášajúci proteín v krvi a má významnú úlohu a v metabolizme železa. Aj ďalší proteín, hefestín je homologický s ceruloplazmínom a zúčastňuje sa metabolizmu železa a pravdepodobne aj medi. Ceruloplazmín je enzým syntetizovaný v pečeni a obsahuje 6 atómov medi v svojej štruktúre. Ceruloplazmín prenáša viac ako 95% z celkového množstva medi v plazme zdravých ľudí (O'Brien a Bruce, 2009). Ceruloplazmín vykazuje Cu-závislú oxidázovú aktivitu, ktorá je spojená s premenou Fe²⁺ na Fe³⁺ a spolupracuje v transporte železa s feritínom, ktorý prenáša Fe³⁺ (Hellman a Gitlin, 2002).

S nízkou hladinou ceruloplazmínu sa vyznačujú stavy ako aceruloplazminémia, malnutrícia, Menkesova choroba a Wilsonova choroba. Vysoké hladiny ceruloplazmínu sú typické pre otravu meďou, tehotenstvo, užívanie perorálnej antikoncepcie, lymfómy, zápaly, reumatoidna artritída, angína, Alzheimerova choroba a schizofrénia.

Normálne hodnoty sérového ceruloplazmínu sú 2,83 – 5,50 µmol/l alebo 180 – 350 µg/l.

Feritín je zložka APP, zvýšená pri mnohých chronických zápalových ochoreniach. Jeho hlavnou funkciou je k ukladaniu železa v rozpustnej netoxickej forme (4500 atómov Fe), chráni bunky pred železom sprostredkovanými oxidačno-redukčnými reakciami. Voľné železo je pre bunku toxické, lebo katalyzuje tvorby reaktívnych foriem kyslíka (ROS) prostredníctvom Fentonovej reakcie. Preto majú stavovce vytvorené obranné systémy na

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

viazanie železa. Feritín pôsobí v mechanizme dodávky železa do séra zohľadňujúc aktuálnu potrebu organizmu. Pôsobí aj ako pufrálny systém na prebytok aj deficienciu železa. Železo je uložené buď vo forme hemosiderínu alebo feritínu. Feritín je rozpustný vo vode, zatiaľ čo hemosiderín je vo vode nerozpustný. Feritín sa vyskytuje prakticky vo všetkých bunkách tela, v telových a v tkanivových tekutinách. Feritín v lyzozómoch je konvertovaný na hemosiderín čiastočnou degradáciou jeho proteínového plášťa lyzozomálnymi enzýmami. Naproti tomu, feritín, ktorý sa rozpadá v cytozole za úplného uvoľnenia železa (Koorts a Viljoen, 2007). Bolo zistené, že zvýšené hladiny sérového feritínu sú u pacientov s chronickou parodontitídou a znížená úroveň po liečbe (Chakraborty a spol., 2014).

Hladiny feritínu sú nízke pri anémii, hypoteroidizme, avitaminóze C a celiakii. U vegetariánov sú tiež znížené hladiny feritínu. Oproti tomu vysoké hladiny feritínu sú pri poruchách z nadbytku železa, ako sú hemochromatóza, hemosideróza a niektoré porfýrie. Zvýšený je pri mnohých zápalových a infekčných ochoreniach, pri alkoholizme, nádoroch, infarkte myokardu a zlyhaní obličiek. Plní aj funkciu antioxidantu.

Referenčné hodnoty sú:

- Muži: 23 – 336 µg/l
- Ženy: 11 – 306 µg/l
- Deti (6 mesiacov – 15 rokov): 7 – 140 µg/l
- Dojčatá (1 – 5 mesiacov): 50 – 200 µg/l
- Novorodenci: 25 – 200 µg/l.

Hladina feritínu sa zvyšuje s vekom a u mužov ako u žien. Je obzvlášť vysoká u žien užívajúcich perorálnu antikoncepciu a u osôb, ktoré jedia červené mäso (na rozdiel od vegetariánov).

YKL-40 je nový potenciálny zápalový marker na akútne i chronické zápaly. Je členom cicavčích chitináza-podobných proteínov (preto sa volá aj chitináze-3-podobný proteín 1), ale nemá chitinázovú enzymatickú aktivitu a je secernovaný aktivovanými neutrofilmi a makrofágmi počas akútneho alebo chronického zápalu (Hamilton a spol., 2015). O YKL-40 bolo preukázané, že je produkovaný hladkosvalovými bunkami ciev a endotelovými bunkami, chondrocytmi, nádorovými bunkami, embryonálnymi a fetálnymi bunkami. Má úlohu pravdepodobne v adhézii buniek, v ich migrácii, proliferácii a diferenciáciu, zápale a ochrane pred apoptózou. Okrem toho, YKL40 je rastový faktor pre bunky spojivové tkaniva (fibroblasty, chondrocyty a ľudské synoviálne bunky) a iniciuje signálnu kaskádu v týchto bunkách, ktorá vedie k zvýšenej proliferácii buniek. Hrá ústrednú úlohu predovšetkým v patologických stavoch spojených s homeostázou (Pinar a spol., 2014b).

Nedávne štúdie preukázali zvýšenú sekréciu YKL-40 vo vzťahu k patogenéze rôznych zápalových ochorení. V plazme a sére hladiny YKL-40 sú vyššie u pacientov s viacerými systémovými ochoreniami. Úroveň YKL-40 ako aj IL-6 sa zvyšovali v GCF ako aj v sére v smere od gingivitídy po paradentózu (Pinar a spol., 2014b).

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

NEGATÍVNE PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY

Albumín a **transferín**, transportné proteíny v sére klesajú počas zápalu, odoberajú železo potrebné pre mikroorganizmy pre ich rast a virulenciu. Zápal a podvýživa znižujú koncentráciu albumínu znížením rýchlosti jeho syntézy (Ogawa a spol., 2006). Zdá sa, že cytokíny IL-1, IL-6 a TNF- α sú dôležitými regulátormi znižovania syntézy týchto APP. Nedávne štúdie uvádzajú, že počet neliečených zubov je významný faktor spojený s koncentraciou sérového albumínu u starších jedincov. Udáva sa, že môže byť inverzný vzťah medzi paradentózou a koncentraciou sérového albumínu (Iwasaki a spol., 2008).

Albumín je sérový proteín, ktorý predstavuje 55-65% v bielkovín v sére (priemerná koncentrácia v sére je 40 g/l; Murray a spol., 2002). Je syntetizovaný v pečeni a jeho tvorba závisí od príjmu aminokyselín.

- Albumín sa podieľa podstatným spôsobom na udržiavaní onkotického tlaku plazmy plazmy. Hodnoty albumínu pod 20 g/l sú spojené s výskytom edémov.
- Plní transportné funkcie. Transportuje bilirubín, hem, steroidné látky, tyroxín, mastné kyseliny, žlčové kyseliny, kovy, lieky a ďalšie látky.
- Vytvára proteínovú rezervu organizmu a slúži ako zdroj aminokyselín, najmä esenciálnych aminokyselín pre rôzne tkanivá. Pri malnutriícii sa jeho koncentrácia znižuje. Koncentrácia albumínu v sére však nie je dobrým indikátorom včasnej proteínovej malnutriície, lebo pri nedostatku aminokyselín sa znižuje aj katabolizmus albumínu a albumín sa premiestňuje z interstícia, aby sa zachovalo adekvátne množstvo v plazme. Pomalý pokles je daný aj dlhším polčasom a veľkou telesnou zásobou. Z tohto dôvodu neodráža plný rozsah nutričného deficitu.

Okrem krvi sa vyskytuje aj v ďalších telových tekutinách, ako sú tkanivový a mozgo-miechový mok. Pomáha udržiavať aj stále vnútorné prostredie organizmu. Albumín na rozdiel od ostatných plazmatických proteínov nie je glykoproteínom. Hypoalbuminémia je pri podvýžive a ochoreniach pečene, ako je cirhóza pečene. Klesá pri zápaloch, akútnych stavoch alebo nádoroch.

Transferín je transportný proteín pre železo. Ide o komplex tvorený apotransferínu s dvoma atómami železa. Zabezpečuje transport železa do tkanív. Patrí do skupiny β -globulínov, jeho množstvo v plazme je približne 3 g/l.

Retinol viažuci proteín (RBP). Vitamín A v plazme cirkuluje ako retinol. RBP je špecifický proteín, na ktorý sa retinol (alkoholový vitamín A) viaže v plazme. RBP sa skladá zo 182 aminokyselinových zvyškov. RBP hrá kľúčovú úlohu vo funkcii zraku (Newcomer a spol., 1984). Má dôležitú úlohu aj v udržiavaní funkcií epitelu. Novo syntetizovaný proteín RBP naviaže jednu molekulu retinolu v endoplasmatickém retikule pečeneňových buniek. Tento proteín je potom vylučovaný do plazmy, kde sa vyskytuje v komplexe s tyroxínu viažucim

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

prealbumínom. Retinol hrá kľúčovú úlohu v raste a diferenciacii rôznych tkanív tela (Newcomer a spol., 1984). Typy RBP sú reprezentované:

1. Plazmatický RBP – retinol dopravný prostriedok v sére.
2. CRBP I/II – na bunky viazané proteíny podieľajúce sa na preprave retinolu a jeho metabolitov, najmä retinylesteroch pre skladovanie alebo do kyseliny retinovej.
3. CRABPs – bunkové proteíny viažuce kyselinu retinovú, ktoré sú schopné viazať retinol a kyselinu retinovú s vysokou afinitou (Newcomer a spol., 1984).

V krvi, RBP je viazaný na transtretín a funguje ako nosný proteín pre hormóny štítnej žľazy, slúži na zabránenie straty menšieho proteínu z obehu pri poškodení glomerulov obličiek. Terciárne komplex transtretín, RBP, retinol teda slúži na prepravu retinolu v obehu a dodáva ho do cieľového tkaniva. Bolo zistené, že retinol vstupuje do väčšiny svojich cieľových buniek vo forme voľného retinolu, bez sprievodného väzbového proteínu (Noy, 2000; Tsavaris a spol., 2005).

ZÁVER

Reakcia akútnej fázy môže byť použitá pre vyšetrenia celkového zdravotného stavu, vrátane hladovania a rastu. Je ale omnoho užitočnejšia pre sledovanie periodontálneho zdravia, ako cytokíny, pretože tie sú odstránené z obehu za niekoľko hodín, zatiaľ čo hladiny proteínov akútnej fázy po jednorazovom stimule sa nemení po dobu 48 hodín alebo dlhšie. Reakcia akútnej fázy je mechanizmus biologického účinku (odpovede), ktorú je vhodné zahrnúť do budúcich systémov pre hodnotenie zdravia parodontu, alebo na sledovanie aktivity jeho ochorenia pred a po liečbe.

LITERATÚRA

1. Arslan, S.Y., Leung, K.P., Wu, C.D.: The effect of lactoferrin on oral bacterial attachment. *Oral Microbiol. Immunol.*, 24, **2009**, p. 411–416.
2. Bas, S., Gauthier, B., Spenato, U. et al.: CD 14 is an acute phase protein. *J. Immunol.*, 172, **2004**, p. 4470-4479.
3. Buduneli, N., Buduneli, E., Cinar, S. et al.: Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in gingival crevicular fluid of cyclosporine a – treated patients. *J. Clin. Periodontol.*, 31, **2004**, p. 556-561.
4. Buduneli, N., Buduneli, E., Kardesler, L. et al.: Plasminogen activator system in smokers and non-smokers with and without periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, 32, **2005**, p. 417-424.
5. Chakraborty, S., Tewari, S., Rajinder, S. et al.: Effect of non-surgical periodontal therapy on serum ferritin levels: An interventional study. *J. Periodontol.*, 85, **2014**, p. 688-696.
6. Degn, S. E., Jensenius, J. C., Thiel, S.: Disease-causing mutations in genes of the complement system. *Am. J. Hum. Genet.*, 88, **2011**, p. 689-705.
7. Du Clos, T. W.: Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *ISRN Inflamm.*, 2013, **2013**, No. Art. 379040

Ništiar, F.:

PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

8. Ebersole, J.L., Cappelli, D.: Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol.* 2000, 23, **2000**, p. 19–49.
9. Fitzsimmons, T.R., Sanders, A.E., Bartold, P.M. et al.: Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 37, **2010**, p. 30-36.
10. Giannopoulou, C., Cappuyns, I., Cancela, J. et al.: Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. *J. Periodontol.*, 83, **2012**, p. 1018-1027.
11. Glimvall, P., Wickstro, C., Jansson, H.: Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? *J. Periodont. Res.*, 47, **2012**, p. 655–660.
12. Graziani, F., Cej, S., La Ferla, F. et al.: Effects of non-surgical periodontal therapy on glomerular filtration rate of the kidney: an exploratory trial. *J. Clin. Periodontol.*, 37, **2010a**, p. 638–643.
13. Graziani, F., Cej, S., Tonetti, M. et al.: Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 37, **2010b**, p. 848–854.
14. Gruys, E., Toussaint, M.J., Niewold, T.A. et al.: Acute phase reaction and acute phase proteins. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 6, **2005**, p. 1045-1056.
15. Haigh, B.J., Stewart, K.W., Whelan, J.R.K. et al.: Alterations in the salivary proteome associated with periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 37, **2010**, p. 241–247.
16. Hamilton, G., Rath, B., Burghuber, O.: Chitinase-3-like-1/YKL-40 as marker of circulating tumor cells. *Transl. Lung Cancer Res.*, 4, **2015**, p. 287-291.
17. Harshavardhana, B., Colonel, S., Mukherjee, M.: Evaluation of serum ceruloplasmin in aggressive and chronic periodontitis patients. *J. Indian Soc. Periodontol.*, 17, **2013**, p. 333–337.
18. Hellman, N.E., Gitlin, J.D.: Ceruloplasmin metabolism and function. *Ann. Rev. Nutr.*, 22, **2002**, p. 439–58
19. Ide, M., McPartlin, D., Coward, P.Y. et al.: Effects of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute phase inflammatory and vascular responses. *J. Clin. Periodontol.*, 30, **2003**, p. 334-340.
20. Iwamoto, Y., Nishimura, F., Soga, Y. et al.: Anti microbial treatment decreases serum C-reactive protein, tumour necrosis factor α but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, 74, **2003**, p. 1231-1236.
21. Iwasaki, M., Yoshihara, A., Hiroto, T. et al.: Longitudinal study on the relationship between serum albumin and periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 35, **2008**, p. 291-296.
22. Keles, G.C., Cetinkaya, B.O., Simsek, S.B. et al.: The role of periodontal disease on acute phase proteins in patients with coronary heart disease and diabetes. *Turk. J. Med. Sci.*, 37, **2007**, p. 39-44.
23. Kirkland, T.N., Viriyakosol, S.: Structure-function analysis of soluble and membrane-bound CD14. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 397, **1998**, p. 79–87.
24. Kobayashi, T., Yokoyama, T., Ito, S. et al.: Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitor adalimumab. *J. Periodontol.*, 85, **2014**, p. 1480-1488.
25. Koorts, A.M., Viljoen, M.: Ferritin and ferritin isoforms I: Structure-function relationships, synthesis, degradation and secretion. *Arch. Physiol. Biochem.*, 113, **2007**, p. 30-54.
26. Leite, A.C., Carneiro, V.M., Guimares, M.C.: Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 29, **2014**, p. 69-77.

Ništiar, F.: PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

27. Linden, G.J., McClean, K., Young, I. et al.: Persistently raised c-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 35, **2008**, p. 741-747.
28. Louropoulou, A., Velden, U., Schoenmaker, T. et al.: Mannose-binding lectin gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 35, **2008**, p. 923-930.
29. Maffei, G., Brouwer, N., Dolman, K.M. et al.: Plasma Levels of mannan-binding lectin in relation to periodontitis and smoking. *J. Periodontol.*, 76, **2005**, p. 1881-1889.
30. Mantovani, A., Garlanda, C., Doni, A. et al.: Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J. Clin. Immunol.*, 28, **2008**, p. 1-13.
31. Megson, E., Fitzsimmons, T., Dharmapatni, K. et al.: C-reactive protein in gingival crevicular fluid may be indicative of systemic inflammation. *J. Clin. Periodontol.*, 37, **2010**, p. 797-804.
32. Montebugnoli, L., Servido, D., Miaton, R.A. et al.: Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J. Clin. Periodontol.*, 32, **2005**, p. 188-192.
33. Murray, R.K. et al.: *Harperova biochemie*. 4. vyd. v ČR., ISBN-80-7319-013-3, Praha: H & H, **2002**, 872 s.
34. Newcomer, M.E., Jones, T.A., Aqvist, J. et al.: The three-dimensional structure of retinol-binding protein. *EMBO J.*, 3, **1984**, p. 145-154.
35. Noy, N.: Retinoid-binding proteins: mediators of retinoid action. *Biochem J.*, 348, **2000**, p. 481-495.
36. O'Brien, P.J., Bruce, W.R.: *Endogenous Toxins: Targets for Disease Treatment and Prevention*, 2 Volume Set. ISBN 978-3-527-32363-0, John Wiley & Sons, **2009**, p. 405-406.
37. Ogawa, H., Yoshihara, A., Amarasena, N. et al.: Association between serum albumin and periodontal disease in community-dwelling elderly. *J. Clin. Periodontol.*, 33, **2006**, p. 312-316.
38. Persson, G.R., Pettersson, T., Ohlsson, O. et al.: High sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 32, **2005**, p. 219-224.
39. Pinar, G., Nizam, N., Nalbantsoy, A. et al.: Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin-1 β in generalized aggressive and chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, 85, **2014a**, p. 40-46.
40. Pinar, K., Keles, G., Avci, B. et al.: Analysis of YKL-40 acute phase protein and interleukin-6 levels in periodontal disease. *J. Periodontol.*, 85, **2014b**, p. 1240-1246.
41. Polepalle, T., Moogala, S., Boggarapu, S. et al.: Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *J. Clin. Diagn. Res.*, 9, **2015**, p. ZE01-ZE05.
42. Pradeep, A., Rahul, K., Raghavendra, N. et al.: Levels of pentraxin-3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease. *J. Periodontol.*, 82, **2011**, p. 734-741.
43. Sahingur, S.E., Sharma, A., Genco, R.J., et al.: Association of increased fibrinogen and the -455/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, 74, **2003**, p. 329-337.
44. Shah, C., Kumar, S., Sinha, S.: Quantitative estimation of acute-phase protein (C-reactive protein) in gingival crevicular fluid in chronic periodontitis, before and after non-surgical therapy - A clinic-biochemical study. *J. Int. Oral Health*, 2, **2010**, p. 23-32.
45. Slade, G.D., Offenbacher, S., Beck, J.D. et al.: Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J. Dent. Res.*, 79, **2000**, p. 49-57.
46. Tsavaris, N., Kosmas, C., Kopterides, P. et al.: Retinol-binding protein, acute phase reactants and helicobacter pylori infection in patients with gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.*, 11, **2005**, Art. No. 717478.

Ništiar, F.:
PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZY, ICH ÚLOHA V PERIODONTITÍDE

47. van Miert, A.S.: Pro-inflammatory cytokines in a ruminant model: pathophysiological, pharmacological, and therapeutic aspects. *Vet. Q.*, 17, **1995**, p. 41-50.
48. Xiao, Y., Bunn, C., Bartold, P.: Detection of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) in gingival crevicular fluid from healthy, gingivitis and periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, 27, **2000**, p. 149–156.
49. Zima, T. et al.: *Laboratorní diagnostika*. 2. vydanie. ISBN 978-80-246-1423-6. Praha : Galén a Karolinum, **2007**, 906 s.