UOT: 616.248

Uşaqlarda bronxial astmanın formalaşmasının patofizioloji prosesləri

T.T.Pənahova
Azərbaycan Tibb Universiteti, Uşaq xəstəlikləri kafedrası II, Bakı

Xülasə: Müəllif müasir dövrdə uşaqlarda bronxial astmanın inkişafının müasir patofizioloji mexanizmlərini, immune sistemdə baş verən dəyişikliklər, eləcə də interleykinlər fraksiyasındakı dəyişikliklər haqqıdna ətraflı məçumat verir. Bu istiqamətdə aparılan müxtəlif tədqiqatların nəticələri müqayisəli aspektdə təhlil etmişdir.

Açar sözlər: bronxial astma, sitokinlər, xemokinlər

Müasir təsəvvürlərə görə, BA-nın inkişafının əsasında bronxlarda gedən xronik iltihab prosesi durur ki, bronxial obstruksiyanın 4 komponenti (formaları) onunla bağlıdır [1]:

1) kəskin obstruksiya - bronxların saya əzələlərinin spazmı ilə şərtlənmişdir, 2) yarımkəskin obstruksiya – bronxların selikli qişasının ödemi nəticəsində baş verir, 3) xronik obstruksiya – bronxların, əsas etibarilə terminal şöbələrin qatı (özlü) şirə ilə tutulması, 4) geriyədönməyən (sklerotik) – xəstəliyin uzunmüddətli və ağır gedişi zamanı bronxların divarında skerotik dəyişikliklərin inkişaf etməsi nəticəsində baş verir.

BA-nın inkişaf mexanizmlərinə allergik iltihabın inkişaf etməsi, hiperreaktivliyin, bronxların obstruksiyasının formalaşması və remodelləşdirilməsi aiddir. Allergik iltihab orta diametrli bronxlarda formalaşır və epitelin deskvamasiyası, qədəhəbənzər hüceyrələrin hiperplaziyası, kollagenin çökməsi nəticəsində bazal membranın qalınlaşması, selikli və selikaltı qatın eozinofillər və limfositlərlə infiltrasiyası, selikli qişanın ödemi, damar keçiriciliyinin artması, əzələ qatının hipertrofiyası ilə müşayiət olunur. Hazırda BA-nın patogenezində yuxarı və aşağı tənəffüs yollarının iltihablaşmasının təsiri barəsində məlumatlar əldə olunmuşdur. BA zamanı allergik və qeyri-allergik rinit risk amillərinə aid edilir. Xronik rinosinusit və burnun polipozu BA zamanı yanaşı gedən xəstəliklərdən ola bilər. Xronik rinosinusit və burnun polipozu, allergik rinit olan xəstələrdə endoskopiyanın aparılması zamanı bronxospazm əlamətləri, biopsiya zamanı - selikli qişaların eozinofil infiltrasiyası, IL3, IL5, IL4, QM-KSF sitokinlərin, Staphylococcus aureus B enterotoksinin sintezinin artması aşkar edilir. Əzələlərdə aparılan in vitro təcrübələrində B enterotoksinin buruna yeridilməsi selikli qişaların eozinofil infiltrasiyasını gücləndirmişdir [2, 3].

Aşağı tənəffüs yollarının iltihabı, hər şeydən əvvəl genetik meylliyin, ətraf mühitin təsiri və çox güman ki, mikrobiomanın və metabolitin (bioloji sistemlərdə aşağımolekulyar molekullar) dəyişikliklərinin birgə təsadüf etməsi üzündən meydana gəlir [4]. Astma ilə xəstə olanların əksəriyyətində 2-ci tip iltihab inkişaf edir və o, 2-ci tip T-limfosit yardımçı-hüceyrənin şərəfinə belə adlandırılmışdır. 2-ci tip iltihab müəyyən profilli sitokinlərin (IL-4, IL-5 və IL-14 interleykin) və iltihab hüceyrələri (eozinofillər, tosqun hüceyrələr, bazofillər, 2-ci tip T-helper limfositlər və E immunoqlobulin [IgE] – plazmatik hüceyrələrin hasil edilməsi) ilə bağlıdır [5]. 2-ci tip iltihab adətən allergik xəstəliklər, eozinofil pozğunluqlar və parazitar infeksiyalar zamanı müşahidə edilir. Həmçinin müəyyən edilmişdir ki, tənəffüs yollarının epitelial hüceyrələri sitokinlərin vasitəsilə (IL-25, IL-33 və timusun stromal limfopoetini) 2-ci tip iltihabın tənzimlənməsində böyük rol oynayılar [5]. Allergik iltihabın inkişaf etməsi zamanı 4 mərhələ ayırd edilir [2, 3]:

- effektor-hüceyrələrin (bazofillər, eozinofillər, tosqun hüceyrələr) fəallaşması, spesifik IgE-nin allergenlə birləşməsi, 1-ci və 2-ci tip Fcε reseptorlar vasitəsilə kompleksin hüceyrələrdə fiksə olunması (Fcε R1, 2) və iltihab mediatorlarının (histamin, serotonin, leykotrienlər, xemokinlər və s.) xaric edilməsi;

- iltihab hüceyrlərinin bronxların divarına miqrasiya etməsi;
- bronxların divarının T-limfositlər, dendrit hüceyrələri ilə infiltrasiyası, sitokinlərin sintezi;
- effektor funksiyaların yerinə yetirilməsi, seliyin həddən artıq hasil edilməsi (hiperhasili), epitelial hüceyrələrin apoptozu, bronxların remodelləşdirilməsi.

T-limfositlər BA-nın patogenezində aktiv iştrak edirlər. Məlumdur ki, allergik xəstəliklər zamanı immun ca vabın Th2-tipi üstünlük təşkil edir. BA-nın əsas patofizioloji əlaməti bronxial divarda iltihab prosesinin inkişaf etməsi nəticəsində bronxların hiperreaktivliyinin olması hesab edilir. Bronxların hiperreaktivliyinin dərəcəsi iltihab prosesinin ifadə dərəcəsi, yayılma səviyyəsi və müvafiq olaraq bronxial astmanın ağırlıq dərəcəsi ilə sıx bağlıdır [6].

Bronxial astmanın ağırlıq dərəcəsi ilə periferik qanın limfositlərinin sayı arasında tərs korrelyasiya asılılığı aşkar edilmişdir [7, 8, 9]. İmmunitetin humoral həlqəsində baş verən dəyişikliklər daha çox IgE-nin sintez olunması ilə şərtlənmişdir və o immunqlobulinlərin miqdarının artması ilə bağlıdır ki, onlar təcili tip hiperhəssaslıq reaksiyasını həyata keçirirlər [10, 11]. Qanunauyğun haldır ki, atopik bronxial astmanın gedişi üzərində nəzarət aparılmadıqda (iltihabın persistensiyası nəticəsində) IgE-nin hiperhasili müşahidə edilir. IgA-nın allergenləri birləşdirmək və bununla allergik reaksiyaların (o cümlədən atopik bronxial astma zamanı) allergen-spesifik immun mexanizmlərində iştirak etmək qabiliyyəti böyük əhəmiyyət daşıyır. IgA selektiv defisiti atopiya olan pasiyentlər üçün səciyyəvidir [10, 12].

Bronxial astma (BA) – tənəffüs yollarının (TY) xronik xəstəliyi olub, xronik iltihab ilə səciyyələnərək, klinik olaraq təkrarlanan xırıltılı tənəffüs epizodları ilə reallaşır, döş qəfəsində ağırlıq və öskürək (xüsusilə axşam və ya səhər vaxtlarında) ilə təzahür edir. Bu simptomlar bronx ağacının yayılmış geriyədönən obstruksiyası ilə müşayiət olunurlar. Bu patologiya zamanı korrekt farmakoloji terapiyanın təyin edilməsinin, düzgün yanaşmanın, diaqnostikanın əhəmiyyəti şübhəsiz böyükdür [13], belə ki, bu, yekunda müxtəlif funksional pozulmalara, həyat keyfiyyətinin pisləşməsinə və pasiyentin ölümünə gətirib çıxara bilər

Bu diaqnozlu pasiyentə düzgün yanaşmanın əhəmiyyətinin sübutu qismində Malmström K. et al. [14] tədqiqatlarını misal gətirmək olar: tam müalicə almamış BA olan pasiyentlərdə retikulyar bazal membranın qalınlaşması və yuxarı tənəffüs yollarının saya əzələ liflərinin ümumi sahəsinin (%) artması nəzərə çarpmışdır [14, 15]. Bu xəstəlik zamanı iltihabın inkişaf etməsində tosqun hüceyrələr (TH), eozinofillər və T-limfositlər mühüm rol oynayırlar. Hazırkı gündə BA-nın etiopatogenezində respirator infeksion amillərin kifayət qədər böyük əhəmiyyət daşıması şübhəsizdir [16, 17, 18]. Bugüngü gündə bioloji modelləşdirmə adlandırılan tədqiqatların (onların in vitro və in vivo aparılması mümkündür) həyata keçirilməsi virus agentlərini BA-nın residivlərini provokasiya edən amillər qismində nəzərdən keçirməyə imkan verir ki, bu da xəstəliyin bir çox aşağıdakı mühüm həlqələrini dəqiqləşdirməyə kömək edir:

- respirator yolun epitelial hüceyrələrinin yoluxması (bu, endogen iltihab amillərinin təsirilə müşayiət olunur) iltihab prosesinin güclənməsinə və TY-nin obstruksiyasına gətirib çıxarır [19];
- sitokin disbalansı (interleykin-10 (IL-10) miqdarının azalması və interleykin -4, -5, -13 (IL-4, -5, -13) səviyyəsinin artması [20];
- interferon - γ (IF- γ) səviyyəsinin azalması [21].

Hüceyrəarası adheziya-1 molekulu (ICAM-1) immunqlobulin superailəsinin qlikoproteidinin transmembran reseptoru olub, endoteliositlərin, epiteliositlərin, leykositlərin və neytrofillərin membranlarında vardır. ICAM-1 mühüm fizioloji rolu immun sistemin hüceyrələri arasında qarşılıqlı əlaqənin təmin olunması hesab edilir. Mənfi cəhət odur ki, ICAM-1 mahiyyət etibarilə insanın rinovirusu üçün «giriş qapısı»dır [22]. BA-nın gedişinə virus agentlərinin təsirinin reallaşmasında və xəstəliyin patogenezində ICAM-1-nin rolu kifayət dərəcədə maraqlıdır, belə ki, rinovirus bilavasitə T-limfositlərdə yerləşmiş ICAM-1 ilə birləşir və bu fakt sonuncuların funksiyalarının aktivləşməsində müəyyən rol oynayır [23].

Sitokinlər (SK) – hormonabənzər zülalların böyük qrupudur, buraya orqanların müxtəlif sistemlərinə təsir göstərən xemokinlər, interleykinlər, şişin nekrozu amili və s. daxildir [24, 25].

Antenatal və məktəbəqədər amillər məktəbəqədər astmanın və məktəb yaşlı eozinofil astmanın şiddətlənməsinin aşkar edilməsinin mühüm amillərindəndirlər. Eozinofil astmaya dair ənənəvi baxışlar ondan ibarətdir ki, tənəffüs yollarının iltihabı fundamental patologiya, tənəffüs yollarının iltihabı və hiperhəssaslıq isə ikincili patologiya sayılır; mahiyyətcə, bu, 3 paralel proseslərdir. Erkən virus infeksiyası (və getdikcə daha çox etiraf edilən bakterial infeksiya) astmanın gedişatında mühüm rol oynayır. Anomal immun funksiya barəsində məlumatlar vardır ki, buna virus infeksiyasının başlanmasına qədər sitokinlərin qana atılması aiddir. Lakin virus infeksiyaları həmçinin sahibin immun sisteminə də uzunmüddətli təsir göstərə bilərlər və virus infeksiyasının müsbət və mənfi təsirləri barəsində verilən məlumatlar bir-birinə ziddirlər. Böyük yaşlı uşaqlarda və böyüklərdə astmatik epitelial hüceyrələr virus infeksiyasına qarşı interferonun reaksiyasının pozulmasını nümayiş etdirirlər, lakin yalnız 2-ci tip nəzarət olunmayan iltihab zamanı o deməkdir ki, bu, ikincili hadisədir. Həmçinin anadangəlmə immun sistemi çox gecikmiş astma və atopiya ilə əlaqələndirən etibarlı məlumatlar vardır. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar onu göstərir ki, müxtəlif mikrobioloji mühitdə yüksək endotoksinin təsirləri epitelial alarmin IL-33 vasitəsilə modulyasiya oluna bilərlər. Əvvəllər yalnız virus infeksiyası mühüm hesab edilirdi, hazırda isə yuxarı tənəffüs yollarının erkən bakterial kolonizasiyası ön plana çıxır ki, bu da TH1 / TH2 / TH17 sitokinlərin sekresiyasının qarışıq patterni və qeyri-qənaətbəxş uzaq fəsadlarla bağlıdır. Ümumilikdə bu məlumatlar onu sübut edir ki, ən erkən sitokin və xemokin siqnalları bronxial epitelial hüceyrələrin funksiyasının və onların viruslar və mikrobioma ilə qarşılıqlı əlaqəsinin öyrənilməsi nəticəsində bəlli olur [26].

Virus-induksiyalı astmanın şiddətlənməsi fonunda sitokin şəbəkəsində baş verən dəyişikliklərdən danışdıqda, onu qeyd etmək lazımdır ki, immun və iltihabi reaksiyalar silsiləsinin başlanmasının çıxış nöqtəsi virusun hüceyrəyə daxil olması və sonra onun replikasiyası sayılır. Bu, çoxlu sayda iltihabönü interleykinlərin (IL-4, -5, -6, -8, -13, -25) hasil edilməsinin artmasına gətirib çıxarır [27, 28].

IL-4 – iltihab prosesində aktiv şəkildə iştirak edən SK olub, Th2 proliferasiyasını gücləndirir, Th1 proliferasiyasını və Th1-şərtlənmiş immun cavabı zəiflədir. İL-4-nin bioloji funksiyaları hüceyrənin nüvəsinə siqnalları ötürən onun öz reseptoru – IL-4R ilə qarşılıqlı əlaqəsi vasitəsilə realizasiya olunur. IL-4R 2 heterogen subvahidlərdən (alfa- və qamma-zəncir) təşkil olunmuş zülaldır [29]. IL-4 İL-13 ilə sıx qarşılıqlı əlaqədədir. Hər 2 sitokin TH tərəfindən hasil edilir ki, bu zaman məhz IL-4 onlarda IL-13 istehsalını fəallaşdırır. Onlar birlikdə damar şəbəkəsinə təsir göstərir və onu histaminə, trombosit aktivləşdirən amilə və ya leykotrienlərə qarşı həssas edirlər. IL-13 hiperhasili də həmçinin tənəffüs yollarının hiperreaktivliyinin, eozinofil iltihabın inkişaf etməsinə, IgE-nin miqdarının yüksəlməsinə, seliyin hipersekresiyasına və subepitelial skleroza şərait yaradır. IL-13 astma zamanı tənəffüs yollarının patoloji remodelləşdirmə makerlərindən biri hesab edilir [30].

IL-5 mediatorundan danışdıqda, əvvəlcə «eozinofiliya» terminini yada salmaq lazımdır. Eozinofiliya – periferik qanda eozinofillərin səviyyəsinin yüksəlməsidir. BA zamanı eozinofiliya adətən TY-nin eozinofil iltihabı və TY-nin divarlarının remodelləşdirilməsi, subepitelial bazal membranın qalınlaşması ilə müşayiət olunur. Bu baxımdan IL-5-nin əhəmiyyəti ondan ibarətdir ki, bu sitokin eozinofillərin diferensiasiyası, yetişməsi və qana miqrasiya etmələri üçün vacibdir [31].

IL-6 - kiçik ölçüyə malik qlikoproteid olub, makrofaqlar, dendrit hüceyrələri, TH, neytrofillər, fibroblastlar, astrositlər, epiteliositlər tərəfindən hasil edilir. Bu sitokinin həddən artıq hasil edilməsi müxtəlif səbəblərlə determinə oluna bilər, lakin stress və ya zədələnməyə qarşı reaksiya daha universal sayılır. Bu mərhələdə belə fikir söylənilir ki, IL-6 bir halda BA-nın inkişafının səbəbi ola bilər, digər halda isə yalnız patogenetik mexanizmlərdən biri ola bilər [32, 33]. 2017-ci ildə Cui A.H. və başq. tərəfindən belə bir tədqiqat işi dərc edilmişdir: onun gedişində tədqiqatçılar 2233 uşağı müayinə etmişlər (1158 – astmalı uşaqlardan ibarət qrup, 1075- sağlam uşaqlardan ibarət kontrol qrup). İmmunferment analizin köməyi ilə aparılan işin gedişində IL-4, -6, -12 səviyyəsi təyin edilmişdir. Bu tədqiqat işinin nəticəsi uşaqlarda IL-4, -6 yüksək səviyyələri və BA arasında qarşılıqlı əlaqənin təsdiq edilməsi olmuşdur [34].

İnterleykin -19 (IL-19) İL-10 ailəsinə daxildir, əsas etibarilə monositlərdə və B-limfositlərdə əmələ gəlir. Molekulu IL-20 ilə homolojidir və onun reseptor kompleksi ilə birləşir ki, bu da siqnal zülalının - transkripsiya 3 aktivatorunun (STAT3) aktivləşməsinə gətirib çıxarır [35]. Siçanın İL-19 in vivo ŞNA-α və IL-6 ifrazını stimulyasiya edir, apoptozu, monositlər tərəfindən oksigenin fəal formalarının hasil olunmasını induksiya edir. Həmçinin IL-19 – aktivləşdirilmiş T-helperlər tərəfindən IL-4, IL-5, IL-10 və IL-13 interleykinlərin ekspressiyasını induksiya etməklə 2-ci tip T-helperlərə modulyasiyaedici təsir göstərir [36]. IL-19 pleyotrop immunmodulyasiyaedici (o cümlədən bronxial patologiya zamanı) təsirə malikdir [37]. Eksperimental modeldə bronxial astma olan pasiyentlərin qanında IL-19 miqdarının kontrol qrupla müqayisədə xeyli artması qeydə alınmışdır [38].

ŞNA-α – sitokin ailəsinin daha bir nümayəndəsi olub, sistem təsirə malikdir və orqanizmin müdafiəsində, iltihab prosesində və apoptozda mühüm rol oynayır. Fərdin immunitetinin tənzimləyicisi qismində bu mediatordan danışdıqda, biz bu prosesdə onun ikili rol (bir tərəfdən iltihabönü mediator, digər tərəfdən – immunsupressor) oynadığını aydın başa düşməliyik. Pasiyentlərdə onun sistem təsiri güclü iltihab reaksiyasının inkişaf etməsi ilə – septik şok və «sitokin fırtınası»nın inkişaf etməsinə qədər – xarakterizə olunur, onun konsentrasiyasının lokal artması isə yerli iltihab əlamətlərinin baş verməsi ilə şərtlənir. Allergik xəstəliklərin, xüsusilə də BA-nın patogenezində bu sitokinin əhəmiyyəti yüksəkdir [39, 40]. Həmçinin onun İL-8 ilə qarşılıqlı əlaqəsini qeyd etmək lazımdır. Jiang X.G. və əməkdaşları apardıqları tədqiqat işində (2017) ŞNA-α və IL-8 səviyyəsinin artmasının BA-nın inkişaf etməsi və şiddətlənməsi ilə qarşılıqlı əlaqədə olduğunu qeyd edirlər [41].

IL-13 – BA zamanı tənəffüs yolunun hiperreaktivliyinin inkişaf etməsini induksiya edən və bronxların saya əzələlərinin yığılma qabiliyyətinə təsir göstərən əsas mediator kimi səciyyələndirmək olar. Həmçinin astmanın patogenezinə bu IL-nin təsiri RhoA silsiləsi genlərinin ekspressiyasının stimulyasiyası ilə özünü büruzə verir [42, 43].

IL-25 – Th2- hüceyrə cavabının tənzimlənməsində mühüm rol oynayan IL-17 ailəsinin üzvüdür. IL-25 hasil edilməsi Th2, TH, alveolyar makrofaqlar, təbii T-killerlər, bazofillər, eozinofillər və endotelin hüceyrələri, xüsusilə respirator yolun epiteliositləri tərəfindən baş verir. IL-25 həmçinin qanda bir çox sitokinin, məsələn, IL-4, 5, 13 konsentrasiyasına dolayı təsir göstərir – onların sekresiyası Th2 ilə həyata keçirilir. O da məlumdur ki, Th2– astma və digər hiperhəssaslıq reaksiyaları ilə bağlı olan xronik iltihab prosesinin inkişaf etməsinə şərait yaradır. ŞNA-α -da olduğu kimi, orqanizmə təsiri zamanı bu sitokində bəzi effektor dualizm nəzərə çarpır: iltihabın induksiyası və iltihabəleyhinə effekt. Bu sitokinin təsirlərinin reallaşması onun molekulyar reseptoru IL-17 BR ilə qarşılıqlı təsiri vasitəsilə baş verir [44].

Müasir dövrdə BA-nın immunpatogenezində xemokinlər və onların reseptorları mühüm rol oynayır. BA zamanı iltihab hüceyrələrinin fəallaşmasına bir çox xemokinlər cəlb olunurlar. Əldə olunan məlumatlara əsasən, BA zamanı iltihab prosesində >50 xemokinlər iştirak edirlər ki, onlar > 20 səthi reseptorları fəallaşdırırlar [45]. Bəzi xemokinlər bir sitokinə qarşı seçici təsir göstərirlər, digərləri isə qohum sitokinlərlə qarşılıqlı əlaqəyə girmək qabiliyyətinə malikdirlər. Xemokinlər allergenə qarşı cavab reaksiyasının finalını formalaşdıraraq zəncirə təsir edirlər. Beləliklə, ingibitorlar daha çox və ya az effektiv ola bilərlər ki, bu da iltihab prosesinin inkişaf kinetikasından asılıdır [46].

Bəzi xemokinlər, o cümlədən eotaksin (CCL11), eotaksin-2 (CCL24), eotaksin-3 (CCL26), CCL5 – ekspressiyanın aktivasiyasının tənzimlənməsinin və normal T-hüceyrələrin sekresiyasının molekulları (RANTES) və CCL13 MCP-4, bütün eozinofillər üçün ümumi CCR3 reseptoru fəallaşdırırlar. Allergenin təsiri zamanı eotaksinə qarşı neytrallaşdıran anti-cisimlərin ağciyər eozinofiliyasının səviyyəsini aşağı salır, həmçinin bronxial hiperreaktivlik hallarını azaldır. Bəzi ingibitorlar CCR3, o cümlədən UCB35625, SB297006 və SB328437, tənəffüs yollarında eozinofillərin sayını aşağı salmışlar [47]. Xemokinlərin bu qrupundan olan ingibitorlar dərman vasitələri qismində klinik sınaqlardan keçirlər. Belə hesab edirlər ki, CCR3-xemokinlər əsas etibarilə eozinofillərə təsir göstərirlər, lakin onların Th2-hüceyrələrə və tosqun hüceyrələrə təsir etməsi

barəsində də məlumatlar vardır. Xemokinlərin ingibitorları geniş təsir spektrinə malikdirlər ki, bu da BA-nın müalicəsi zamanı onları perspektiv vasitələrə çevirir. Bununla əlaqədar olaraq xemokinlərin təsir etdiyi hədəf-hüceyrələr böyük maraq doğurur [48].

RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted) əsasən T-yaddaş hüceyrələrini cəlb edir və interleykin-2 vasitəsilə T-hüceyrələrə, eozinofillərə, bazofillərə güclü xemotaksik təsir göstərir, həmçinin histaminin xaric edilməsini təmin edir. Öz təsirini CCR1, CCR3 və CCR5 reseptorların birləşməsi yolu ilə həyata keçirir ki, bu da həm infeksion, həm də allergik iltihabda onun iştirakını şərtləndirir [49]. Virus infeksiyaları zamanı immun cavabın fəallaşmasında bütün adları çəkilən xemokinlər arasında RANTES daha yaxşı öyrənilmişdir. Mahalingam S. et al. (2003) [50] məlumatlarına əsasən, bronxların epitelial hüceyrələrində RS-virusun persistensiyası RANTES ekspressiyasının artmasına gətirib çıxarır. Hüceyrələrdə adenovirus infeksiyasının olması da həmçinin RANTES ekspressiyasını stimulyasiya edir.

Beləliklə, hazırkı gündə tənəffüs sisteminin xəstəliklərinin, xüsusilə də bronxial astmanın, erkən və effektiv diaqnostikası, profilaktikası və terapiyası məqsədi ilə istifadə üçün perspektiv sayılan çoxlu yeni potensial biomarkerlər vardır. Lakin bəzi yeni potensial biomarkerlərin effektləri ya kifayət qədər öyrənilməmiş, ya da bir-birinə ziddirlər və növbəti müayinələrin aparılmasını tələb edirlər.

ƏDƏBİYYAT

1. Wenzel S. Phenotypes and endotypes:e merging concepts on asthma heterogeneiry / Global Atlas of Asthma. Ed. Cezmi A. Akdis, Ioana Agache, 2013, p. 34-35.
2. Hens G., Raap U., Vanoirbeek J. et al. Selective nasal allergen provocation induces substance P-mediated bronchial hyperresponsiveness // Am. J. Respir. Cell Moll. Biol., 2011, 44, p.517-523.
3. Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G. et al. Allergic rhinitis // Lancet, 2011, 378, p.2112-2122.
4. Bunyavanich S., Schadt E.E. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach // J Allergy Clin Immunol. 2015, 135, p.31-42.
5. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many // Nat Rev Immunol., 2015, 15, p.57-65.
6. Ненашева Н.М. Практическая пульмонология. М.:Из-во «ГЭОТАР», Медиа,2015, с.2-5.
7. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/06/GINA-2023-report_2023-06-12.pdf
8. Irvin C., Zafar I., Good J. et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma // J. Allergy Clin. Immunol., 2014, 134 (5), p. 1175-1186.
9. Барабаш Е.Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А. et al. Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой // Медицинская иммунология, 2017, № 1, с.65-72.
10. Kim W.J., Choi I.S., Kim C.S. et al. Relationship between serum IgA level and allergy/asthma // Korean J. Intern. Med., 2017, 32 (1), p. 137-145.
11. Lama M., Chatterjee M., Chaudhuri T.K. Total serum immunoglobulin E in children with asthma // Pediatr. Pulmonol., 2013, 48 (11), p. 1062-1069.
12. Carlier F.M., Sibille Y., Pilette C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy // Clin. Exp. Allergy, 2016, 46 (11), p. 1372-1388.
13. Cutrera R., Baraldi E., Indinnimeo L. et al. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids // Italian Journal of Pediatrics. 2017, 43, p. 31.
14. Malmström K., Lohi J., Sajantila A. et al. Immunohistology and remodeling in fatal pediatric and adolescent asthma // Respiratory Research, 2017, 18, p. 94.
15. Булгакова В.А. Модификация терапии бронхиальной астмы. Возможности повышения эффективности лечения вирус-индуцированной астмы у детей // Фарматека, 2015,

4 (297), c.6-12.

16. Сабитов А.У., Ершова А.В. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой // Практическая медицина, 2015, № 2, с.119-124.

17. Gautier C., Carpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma // J. of Asthma and Allergy, 2017, 10, p. 47-56

18. Hermelijn H.et al. Microbes and asthma: Opportunities for intervention // Smits J. of Allergy and Clinical Immunology, 2016, 137, p. 690-697.

19. Жаков Я.И. Минина Е.Е., Медведева Л.В. Воспалительные фенотипы при обострении вирус-индуцированной бронхиальной астмы у детей и их изменение в динамике // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2015, с. 229.

20. Просекова Е.В., Турянская А.И., Ситдикова Т.С. и др Цитокиновый профиль сыворотки крови при бронхиальной астме у детей // Наука, 2017, № 3, с. 74-79.

21. Saturni S., Contoli M., Spanevello A. et al. Models of Respiratory Infections: Virus-Induced Asthma Exacerbations and Beyond. Allergy // Asthma & Immunology Res., 2015, 7(6), p.525-533.

22. Mukhopadhyay S., Malik P., Arora S.K. Intercellular adhesion molecule-1 as a drug target in asthma and rhinitis // Respirology, 2014, 19, p. 508-513.

23. Tartibi H.M., Bahna S.L. Clinical and biological markers of asthma control // Exp Rev of Clin Immunology, 2014, 10 (11), p.1453-1461.

24. Monastero R.N., Pentyala S. Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels // International Journal of Inflammation, 2017, 2017, p. 11

25. Ayakannu R., Abdullah N.A., Radhakrishnan A.K. et al. Relationship between various cytokines implicated in asthma // Hum Immunol. 2019, 19, 30010-2

26. Bush A. Cytokines and Chemokines as Biomarkers of Future Asthmam// Front Pediatr. 2019, 7, p.72.

27. Ritchie A.I., Jackson D.J., Edwards M.R. et al. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection: a focus on asthma // Annals of the American Thoracic Society, 2016, 13, p. 55-63.

28. Faiz A., Weckmann M., Tasena H. et al. Profiling of healthy and asthmatic airway smooth muscle cells following interleukin-1beta treatment: a novel role for CCL20 in chronic mucus hypersecretion // Eur. Respir. J., 2018, 52 (2).

29. Jia X.-W., Yuan Y.-D., Yao Z.-X. Association between IL-4 and IL-4R Polymorphisms and Periodontitis: A Meta-Analysis // Disease Markers, 2017, 8021279.

30. McLeod J.J.A., Baker B.N.. Ryan J.J. Mast Cell Production and Response to IL-4 and IL-13 // Cytokine, 2015, 75 (1), p. 57-61.

31. Papathanassiou E., Loukides S., Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? European Clinical Respiratory Journal, 2016, 3, p. 10

32. Каде А.Х., Байкова Е.Е., Музлаев Г.Г. и др. Динамика интерлейкина-6 у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести // Международный журнал экспериментального образования, 2014, № 5-2, с. 23-24.

33. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in Asthma and Other Inflammatory Pulmonary Diseases // International Journal of Biological Sciences, 2012, 8(9), p. 1281-1290.

34. Cui A-H., Zhao J., S-X. Liu Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma / A-H. Cui, // G. Medicine Taran tino, 2017, № 96 (12), p. 62-65.

35. Oral H.B., Kotenko S.V., Yilmaz M. et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26 // Eur. J. Immunol. 2006, 36, p.380–388.

36. Liao S.C., Cheng Y.C., Wang Y.C. et al. IL-19 induced Th2 cytokines and was up-regulated in asthma patients // J. Immunol., 2004, 173 (11), p. 6712–6718.

37. Ermers M.J., Janssen R., Onland-Moret N.C. et al. IL10 family member genes IL19 and IL20

are associated with recurrent wheeze after respiratory syncytial virus bronchiolitis // Pediatr. Res. 2011, 70 (5), p.518-523.

38. Chen H., Wang Y., Bai C., Wang X. Alterations of plasma inflammatory biomarkers in the healthy and chronic obstructive pulmonary disease patients with or without acute exacerbation // J. Proteomics, 2012, 75, p.2835-2843.

39. Занин С.А., Онищук В.В., Каде А.Х. и др. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов // Современные проблемы науки и образования, 2017, № 3.

40. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C. et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β, and TNF-α: Receptors, functions, and roles in diseases // J. Allergy Clin. Immunol., 2016, № 138 (4), p.984-1010.

41. Jiang X.-G., Yang X.-D., Lv Z. et al. Elevated serum levels of TNF-α, IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma // Journal Of Asthma, 2017, p.1-8.

42. Sakai H., Suto W., Kai Y. et al. Mechanisms underlying the pathogenesis of hyper-contractility of bronchial smooth muscle in allergic asthma // J. of Smooth Muscle Research, 2017, 53, p.37–47.

43. Liu H. X. Li, L. Hu et al. A crucial role of the PD-1H coinhibitory receptor in suppressing experimental asthma // Cellular & Molecular Immunology, 2017, 14, p. 1-7.

44. Saenz S.A., Siracusa M.C., Perrigoue J.G. et al IL-25 elicits a multi-potent progenitor cell population that promotes Th2 cytokine responses // Nature, 2010, № 464 (7293), p.1362-1366.

45. Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors // Ann. Rev. Immunol., 2000, 18, p.217–242.

46. Gutierrez-Ramos J.C., Lloyd C., Kapsenberg M.L. et al. Non-redundant functional groups of chemokines operate in acoordinate manner during the inflammatory response in the lung // Immunol. Rev. 2000, 177, p.31–42.

47. White J.R., Lee J.M., Dede K. et al. Identification of potent, selective non-peptide CC chemokine receptor-3 antagonist that inhibits eotaxin-, eotaxin-2-, and monocyte chemotictic protein-4-induced eosinophil migration // J. Biol. Chem. 2000, 275, p.36626–36631.

48. Bush A. Cytokines and Chemokines as Biomarkers of Future Asthma // Front Pediatr. 2019, 7 (72).

49. Sorensen L., Paludan S. Expression and function of chemokines during viral infections: from molecular mechanisms to in vivo function // J. of Leukocyte Biology, 2003, N 4, p. 331-343.

50. Mahalingam S., Friendland J. Chemokines and viruses: friends or foes? // http: timi.trends.com.2003.

Патофизиологические процессы формирования бронхиальной астмы у детей.

Т.Т.Панахова
Азербайджанский медицинский университет, II кафедра детских болезней, Баку

Резюме: Автор дает подробный обзор современных патофизиологических механизмов развития бронхиальной астмы у детей, изменений иммунной системы, а также изменений фракции интерлейкинов. Он проанализировал результаты различных исследований, проведенных в этом направлении, в сравнительном аспекте.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, хемокины.

Pathophysiological processes of bronchial asthma formation in children

T.T. Panahova
Azerbaijan Medical University, Department of Pediatrics II, Baku

Summary: The author provides a detailed review of the modern pathophysiological mechanisms of bronchial asthma development in children in modern times, changes in the immune system, as well as changes in the interleukin fraction. The results of various studies conducted in this direction were analyzed in a comparative aspect.

Keywords: bronchial asthma, cytokines, chemokines

Daxil olub: 09.06.2024