

UŞAQLARDA ALLERGIK XƏSTƏLİKLƏRİN FORMALAŞMASINDA RİSK YARADAN AMİLLƏR

Hacıyeva N.N.

Azərbaycan Tibb Universiteti, II uşaq xəstəlikləri kafedrası

Atopik dermatitin formalaşmasına təsir edən perinatal risk faktorlarını müəyyən etmək, daha erkən formalaşan allergik əlamətləri aşkarlamaq və həssas allergik proseslərin daha həssas prediktorunu- molekulyar markerlərin araşdırmaq, formalaşan bir sıra ağır-laşmaların qarşısını almağa və allergik xəstəlikləri proqnozlaşdırmağa imkan verə bilər.

Açar sözlər: allergiya, atopik dermatit, yenidoğulan.

Perinatologiyanın sürətlə inkişaf etdiyi dövrdə dölün və yenidoğulanın sağlamlığının qorunması zəruridir. Xüsusən ətraf mühitdə olan dəyişikliklər, müxtəlif polietoloji təsirləri, həyat tərzi, qidalanma, dərman preparatlarının əsassız istifadəsi bir çox xəstəliklərin, o cümlədən perinatal dövrdə əsas qoyulan allergik xəstəliklərin (AX) formalaşmasına təsir edir. XX əsrin sonu və XXI əsrin əvvəllərini əhatə edən yüz illik AX artmasını təsdiq edir. Proqnozlara görə 2025-ci ildə Avropa əhalisinin yarısı AX-dən əziyyət çəkəcək [1]. Allergik patologiyalar haqqında aparılan çox saylı tədqiqatlar çoxdur, lakin allergik xəstəliklərin inkişafına təsir edən nutritiv faktor haqqında elmi işlər azdır. Bu kimi təsirlərə məruz qalan yenidoğulanların erkən adaptasiya dövrünün gedişi olduqca həssas və diqqət tələb edən məqamlardandır [2,3].

Həkim-ginekoloqlar, neonatoloqlar maksimal dərəcədə uşağın həyatına “sağlam başlanğıc” təmin etməyə cəhd etsələr də, bir çox perinatal risk faktorlarının orqan və sistemlərin sonrakı inkişafına mənfi təsiri qaçılmazdır [4]. Odur ki, son illər tibbə inteqral təbabət, nutrigenomika - genlərin funksiyası, nutrigenetika - genlərin variantları anlayışlarını daxil edilmişdir. İnteqral təbabətə personalizə edilmiş müalicə vasitələri, genomika əsasında diyetə terapiya, hər hansı xəstəliklərə meyilliyi testləşdirilməsi, profilaktika işləri, diaqnostika və müalicənin monitorinqi daxildir. Bu işin birinci mərhələsində genom müayinələrin nəticəsinə əsasən hər hansı xəstəliyin yaranma ehtimalı müəyyən edilməsi və fərdi

profilaktik sxemin işlənilməsindən ibarətdir [5]. «Science» jurnalında 2001-ci ildə «Celebra» kompaniyasının çap etdiyi məlumata əsasən insan genomunda genlərin sayı 39114-dir. Genom tədqiqatları (GMAS - genome association studies) üzrə Amerika Milli institutunda Frensis Kollinz rəhbərliyi ilə aparılan tədqiqatların nəticələrinə görə insanın hər hüceyrəsində isə təxminən 32000 gen var. 9000 gen hər hansı xəstəliklərin yaranmasında “namizəd genlərdir”, 387 genin funksiyası isə artıq sübut olunub. Atopik dermatitin (AtD) yaranmasında - epidermis hüceyrələrinin differensiasiyasında iştirak edən filaqqrin geninin olduğu artıq sübut edilib [6]. Ig-ləri kodlaşdıran genlər 2,14,22 genlərdə lokalizə olunub.

Son illər qeyd edilən yeniliklər, bir çox doğru bildiyimiz yanlışları üzə çıxarıb. Belə ki, müasir araşdırmalar allergiyada həssas göstərici olan İgE və eozinofilləri allergik xəstəliklərin diaqnostikasında artıq informativ olmadığı iddia edirlər. İddia edirlər ki, İgE qeyri allergik reaksiyalarda yüksələ bilər, eyni zamanda allergik xəstəlik zamanı qanda səviyyəsi normal ola bilər. Eozinofillər yalnız allergiyada deyil, infeksiyon və autoimmun xəstəliklərdə, həmçinin bir sıra izahı olmayan qeyri-allergik vəziyyətlərdə, məsələn yenidoğulanın toksiki eritemasında yüksələ bilər.

Yeni yanaşmalardan biri allergik uşaqlarda vitamin təminatı haqqında fikirlərdir. Vitaminlərin allergik xəstəliklərin patogenezində oksidativ stres təsiri müəyyən edilib. Hamiləlik zamanı ananın qidalanmasında məhdudiyət uşaqda allergik xəstəliklərin for-

malaşmasında risk yaradır. Buna təsdiq olaraq hamiləliyin birinci və ikinci trimestrində ac qalan və ya faydasız qida (fast food və s.) qəbul edən anaların övladında tənəffüs yolunun obstuktiv xəstəliklərinin, formalaşma tezliyi daha çox olmuşdur [6]. Fol turşularının sinir borusu (*spina bifida* və s.) qüsurunun qarşısını alınmasında istifadəsi kifayət qədər öyrənilib və tətbiq edilir. Lakin Fol turşunun allergik xəstəliklərin riskinin artması haqqında elmi işlər də var. Selen elementinin allergik xəstəliklərinin inkişafına təsiri (selenin bioloji funksiyasını həyata keçirən, əsas fermentdən *glutathion peroksidaza-4* sintezini müəyyən edən - alleli SNP geni) asılıdır. Müəyyən ediblər ki, ananın selenlə təminatı SNP allelin homoziqot forması olan hamilələrin uşaqlarında astma və fitverici tənəffüs formalaşmasını azaldır. Hamilə qadınlarda vitamin K, C qəbulu allergik xəstəliklərin formalaşma riskini azaltması haqqında məlumatlar var [7,8]. Son illər dəniz məhsulları və balıq yağının allergik xəstəliklərin formalaşmasına təsiri araşdırılır. Bu haqda fikirlər təzadlıdır [9].

Hindistanlı alim Vijayendra və digərləri tərəfindən hamiləlik zamanı Vitamin D-nin B hüceyrələrdə IgE reseptorlarına (CD23 və CD21) və requlyator T hüceyrələrə təsiri araşdırılıb [10]. Müəyyən edilib ki, əksər hamilə qadınlarda Vitamin D-nin defisiti T və B hüceyrələrə (CD23 və CD21) təsir edir, bu isə gələcəkdə uşaqda formalaşan allergik patologiyaların inkişafının əsas patogenetik mexanizmi hesab edilir.

Hamilə qadının Vitamin D və E qəbul etməsi tənəffüs yolu epitel hüceyrələrinin funksional xüsusiyyətlərinə, ağciyərin inkişafına və funksiyasına müsbət təsir edir və əksinə bu vitaminlərin defisiti uşaqlarda allergiya, ekzema, astmanın formalaşması haqqında klinik araşdırmalar var [11]. Ananın hamiləlik zamanı qəbul etdiyi Vitamin D və A-nın dozəsindən asılı olaraq uşaqlarda fitverici tənəffüs, ekzema və allergik xəstəliklərin digər biruzəsinin azalıb-artması araşdırılmışdır, lakin hələ də dürüst nəticə müəyyən edilməyib [12-15].

Məlumdur ki, lipidlərin peroksidləşmə məhsullarının toplanması allergik reaksiyaların realizasiyasına təkan olur. Eyni zamanda istənilən allergik proses lipidlərin

peroksidləşmə məhsullarının aktivləşməsi və peroksidasiya məhsullarının toplanması ilə müşahidə olunur ki, nəticədə oksidativ stres yaranır. Antioksidant aktivliyi ən çox olan E, A və C Vitaminidir. Tokoferollar requlyator immun hüceyrələrin funksiyasına təsir edir. Tokoferolların ağciyər funksiyasına təsiri fərqlidir. Belə ki, γ -tokoferollar ağciyər funksiyasının göstəricilərinin zəifləməsinə və iltihabın artmasına, α -tokoferollar isə əksinə ağciyər funksiyasının göstəricilərinin yaxşılaşmasına və iltihabın azalmasına gətirib çıxarır. S. Saboori və həmmüəlliflərin metaanalizi və 4374 publikasiyası ilə yekunlaşan tədqiqatda müəyyən edilib ki, Vitamin E-nin əlavə qəbulu iltihab proseslərinin markeri olan C-reaktiv zülalın səviyyəsin azaldır.

Müasir təsəvvürlərə görə, Vitamin A – trans-retinol turşusu – selikli qişanın immun reaksiyasında və immun sistemin requlyasiyasında əsas rollardan birini icra edir. Vitamin A limfositlər və IgA-sekresiya edən hüceyrələrin differensiasiyasında, Fox p3(+) və Treg hüceyrələrin modulyasiyasında və Th17 effektor hüceyrələrin differensiasiyasını iştirak edir [16].

A Vitamininin metabolitləri həmçinin Th1-Th2 limfositlərin balansına və Treg və Th17 requlyator hüceyrələrin differensiasiyasına təsir edir. Vitamin A defisiti Th2-hüceyrə cavabının azalması ilə korrelyasiya edir, əksinə vitamin A-nın yüksək təminatı in vitro, həm də in vivo Th1sitokinlərin istehsalını bloklayır.

Th2-hüceyrələrin funksiyası IL-4 sekresiyanı ilə müəyyən edilir, çünki IgE sintezinin induksiyası üçün siqnalı təmin edir. IL-4 ün əsas istehlakçısı Th2 hüceyrələrdir, onun sintezi həm də tosqun hüceyrələr, bazofillər, eozinofillər, NK və NKT-hüceyrələr, həmçinin dendrit hüceyrələr (DC-2) tərəfindən baş verir. IL-1, IL-2 və qlükokortikoidlər IL-4 sintezini artırır. Bütün bu xüsusiyyətlər allergik iltihabda həll edici rol oynayır. IL-4 requlyasiyasında iştirak edən isə IgG1-dir.

Yuxarıda qeyd edilən sitokinlərlə yanaşı allergik xəstəliklərin diaqnostikasında informativ hesab edilən molekulyar markerlər müəyyən edilib. Bunlardan bir immunoloji proseslərin gedişində həssas olan immunoglobulin G-dir (IgG). IgG - “yad” cisimləri yadda saxlamaq üçün immun sistemi hüceyrə

rələri tərəfindən sintez olunan maddədir. B limfositləri tərəfindən ifraz olunan İgG1 isə bütün G immunoqlobulinlərin 70% təşkil edir və İgE nisbətən daha həssasdır. Daha çox hüceyrə immunitetinə aiddir. İmmun sitoliz və neytralizasiya reaksiyalarına cavabdehdir, faqositoz prosesində iştirak edən hüceyrələrin membranında opsoninlər kimi təsir edir, Fc fraqmentinin reseptorlarını əlaqələndirir, nəticədə mikroorqanizmin udulma və lizis prosesini güclənir.

Dövrü ədəbiyyatda həmçinin 18 gəndə lokalizasiya olunan H4R (H110) öyrənilir. AX ilə yanaşı respirator, qastrointestinal, immün və sinir sistemin funksiyasında əhəmiyyətli hesab edilir. Molekulyar funksiyası G protein coupled reseptorunun vasitəçisi kimi, allergik xəstəliklər zamanı eozinofillərdə və sümük iliyində müşahidə edilən ekstraselular siqnailləri hüceyrəyə ötürməkdir [17]. İmmunoqlobulinlərə bənzər adgeziya sistemin markeri (limfosit membranının lipid spektri) PECAM 1 - platelet endotelial cell adgesion molekul (CD31) endotel tərəfindən sintez

olunur və immün sistem hüceyrələrinin struktur-metabolik adgeziya molekuludur. İmmuno-allerqoloji proseslərə cavab verən hüceyrələrin sensorudur. İmmunoloji tolerantlıq, immün yaddaş, ətraf mühit faktorlarına müdafiə mexanizmdə iştirak edir. Bu membran zülalı hüceyrələri digər hüceyrələrlə və hüceyrə matriksi ilə əlaqələndirir [18]. Sadalanan molekulyar markerlərin immün patologiyaların, xüsusən AtD formalaşmasında öyrənilməsi böyük maraq doğurur.

Beləliklə, müasir ədəbiyyat məlumatlarının təhlili zamanı müəyyən edilmişdir ki, allergik proseslərin inkişafına təsir edən perinatal faktorları müəyyən etmək, AX xəstəliyinin patogenetik həlqələrini əhatə edən daha həssas molekulyar markerlərin aşkarlamaq və qarşısını almaq böyük əhəmiyyət kəsb edir. Daha erkən formalaşan allergik əlamətləri müəyyən etmək, molekulyar markerlərin səviyyəsini öyrənmək formalaşan bir sıra ağırlaşmaların qarşısını almağa və AX proqnozlaşdırmağa imkan verə bilər.

ƏDƏBİYYAT:

1. EAACI: PRESS RELEASE World Allergy Week 2015. April , 2015.
2. Клиточенко Г.В., Тонконоженко Н.Л., Кривоножкина П.С., Малюжинская Н.В. Лекарственный вестник Каскин-Беттаг М. Формирование предрасположенности к развитию заболеваний на ранних этапах развития у детей. «Практика педиатра» ноябрь-декабрь; 2016; стр. 18-24.
3. Beeckman K, Frith L, Gottfredsdottir H, Bernloehr A. Measuring antenatal care use in Europe: is the content and timing of care in pregnancy tool applicable. Int J Public Health. 2017 Mar 9. doi: 10.1007/s00038-017-0959-4
4. Lavin T, Pattinson R. Does antenatal care timing influence stillbirth risk in the third trimester?: a secondary analysis of perinatal death audit data in South Africa. BJOG. 2017 Mar 19. doi: 10.1111/1471-0528.14645
5. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. Nat Med 2012; 18(3):326
6. Miller S., Marenholz I., Lee Y.A., et al. Association of filaggrin loss-of-function-mutations with atopic dermatitis and asthma in the Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) population. Pediatric Allergy and Immunology. 2009; 20: 358-361.
7. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России М.:Педиатр, 2017. 152 с.
8. Yang L., Jiang L., Bi M., Jia X., Wang Y., He C., Yao Y., Wang J., Wang Z. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. Food Chemical Toxicology. 2015, Jan; 75: 88-93. doi:10.1016/j.fct.2014.11.006. [Epub 2014, Nov 13]
9. Maslova E., Hansen S., Strom M. et al Maternal intake of vitamins A, E and K in pregnancy and child allergic disease: a longitudinal study from the Danish National Birth Cohort. Br J Nutr. 2014;111:106-108.

10. Miles E.A., Calder P.C. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease. Clin. Exp. Allergy. 2015, Jan; 45(1): 63-74.
11. Vijayendra Ch.A., Hemalatha R., Seshacharyulu M., Vasudeva M.M., Jayaprakash D., Dinesh Kumar B. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T-cell function. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015, Apr; 148: 194-201.
12. Koplin J.J., Suaini N.H., Vuillermine P. et al. Polymorphisms affecting vitamin D-binding protein modify the relationship between serum vitamin D (25[OH]D₃) and food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2016, Feb; 137(2): 500-506. e4.doi:10.1016/j.jaci. 2015.05.051. [Epub 2015, Aug 7]
13. Litonjua A., Carey V.J., Laranjo N. et al. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016, Jan 26; 315(4): 362-370.doi:10.1001/jama.2015.18589.
14. Saboori S., Shab-Bidar S., Speakman J.R., Yousefi Rad E., Djafarian K. Effect of vitamin D supplementation on serum C-reactive protein level: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur. J. Clin. Nutr. 2015, Aug; 69(8): 867-873.
15. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T., Akiyama N., Ida H., Urashima M. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy. 2016; 71: 1001-1009. DOI:10.1111/all.12856
16. Morales E., Sanchez-Solis M., Garcia-Marcos L. Vitamin D Metabolism Genes in Asthma and Atopy. Mini Re. Med. Chem. 2015; 15(11): 913-926.
17. Cassani B., Villablanca E.J., De Calisto J., Wang S., Mora J.R. Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education? Immune protection and tolerance. Mol aspects Med. 2012, Feb; 33(1): 63-76.
18. Journal Medical Chemistry. 2018 Apr 12; 61(7):2949-2961. doi: 10.1021/acs.jmedchem. 7b01855. [Epub 2018 Apr 3].

SYMMARY

RISK FACTORS IN DEVELOPING CHILDRENS' ALLERGY DISEASES

Hajiyeva N.N.

II childrens' diseases department of the Azerbaijan Medical University

Identifying perinatal risks factors for prevention atopic dermatitis in infant period, specifying development of early specifications, studying patterns of the molecular markers, preventing development of the certain aggravation allow predict allergy diseases.

Key words: *allergy, atopic dermatitis, newborn.*

Hacıyeva Nurəngiz Nizami qızı

Azərbaycan Tibb Universiteti

nurangizhaciyeva@gmail.com