

# SELİKLİ QIŞA MARKERLƏRİNİN ALLERGIK XƏSTƏLİKLƏRİN PROQNOZLAŞDIRILMASINDA PREDİKTOR ROLU

N.N. Hacıyeva

ATU-nun II uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

*Açar sözlər: atopiya, allergiya, mukoza*

Uşağın həyatı, sağlamlığı və inkişafı üçün böyük əhəmiyyət kəsb edən erkən ontogenez mərhələsi - prenatal və erkən neonatal dövrdür. İnsan orqanizminin bətdaxili inkişaf dövrü - individumun inkişafının əhəmiyyətli mərhələsi olub, bütün sistem və orqanların əsası qoyulur. Bu dövrdə çox sayı zədələyici faktorların təsiri insanın sonrakı dövrdə həyat fəaliyyəti və sağlamlığına təsir edir [1,2].

Digər fenotiplər kimi, atopik fenotipin formalaşması antenatal dövrdə başlanır. Th1 və Th2 nisbəti müxtəlif yaş qruplarında fərqli olmasına baxmayaraq, Th2 dominantlıq doğuşdan sonra bir müddət saxlanılır [3,4]. Bətdaxili dövrün sonunda Th2 sintezi yüksəlməsi adaptasion xarakter daşıyır, cifti Th1 potensial toksiklikdən mühafizə edir. Bu dövr ərzində döl gözlənilən atopiyanın inkişafına hazır olur, "açıq pencərə" fenomeni qeyd edilir, yəni atopik xəstəliklərin sensibilizasiyası və manifestasiyası üçün hazırlanır. Son illər atopik dermatitin daha geniş yayılması, müalicəyə çətin tabe olan ağır klinik formalarının qeyd edilməsi onu müasir klinik allergologiyada ön sıraya çıxarır. Atopik dermatit əsasında dəri baryerinin pozulması və immunoloji dəyişikliklər kəsb etdiyi sübut olunub. Lakin atopik dermatit mexanizmində əsas provokasiya edici faktorlar haqqında fikirlər hələ də zətlidir [5,6].

Son araşdırmalar görə bağırsağın selikli qişasının protektiv funksiyasının pozulması, allergik xəstəliklərin yaranmasına səbəb ola bilər. Bağırsağ selikli qişalarında qədəhşəkilli hüceyrələr tərəfindən istehsal olunan MUC-2 (*oligomeric mucus gel-forming*) və İTF 3 (*intestinal trefoil factor*) mukozal baryerin həssas molekulyar markerləri hesab edilir [7,8,9]. MUC 2 və İTF 3-ün atopik dermatitin formalaşmasında əhəmiyyətini və rolunu müəyyən edib, postnatal dövrün ilk günlərindən bu xəstəliyin proqnozlaşdırılmasında informativliyini öyrənmək maraqlıdır.

## Tədqiqatın materialı və metodları

Bu elmi-tədqiqat işi Bioetika və Etika üzrə Azərbaycan Milli Komitəsinin Elm və Texnologiyanın

tələblərinə uyğun olaraq aparılmışdır. Yenidoğulanın klinik-laborator müayinəsi 2015-2019-cı illərdə Respublika Perinatal mərkəzdə və Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə Klinikasında aparılmışdır. Tədqiqata cəlb olunan 414 vaxtında doğulan uşaqlardan, AtD formalaşan 220 nəfər əsas qrupu, digər allergik patologiyalar formalaşan 148 uşaq müqayisə qrupunu, 46 sağlam uşaq isə nəzarət qrupunu təşkil etmişdir.

Yenidoğulanların həyatının 1-3-cü sutkasında periferik qandan götürülən rutin qan nümunəsi ilə yanaşı, selikli qişaların markerləri MUC-2 (musin), İTF (İntestinal trefoil factor) səviyyəsi BioSource International Inc. firmasından əldə edilən Stat.Fax immunoferment üsulu ilə təyin olunmuşdur. Atopik dermatitin diaqnostikası Hanifin və Rajka ümumiqəbul edilmiş təsnifatında göstərilirdi kimi klinik diaqnostik meyarlara görə müəyyən edilmişdir. AtD ağırlıq dərəcəsini qiymətləndirmək üçün Avropa dermatoveneroloqları tərəfindən təsdiqlənmiş SCORAD (Soring Atopic Dermatitis) şkalasından istifadə edilmişdir.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri biostatistikanın variyasiya, diskriminant, dispersiya, korrelyasiya, ROC-analiz və reqressiya üsullarının tətbiqi ilə EXCEL-2019 və SPSS-24 proqramlarında aparılmışdır.

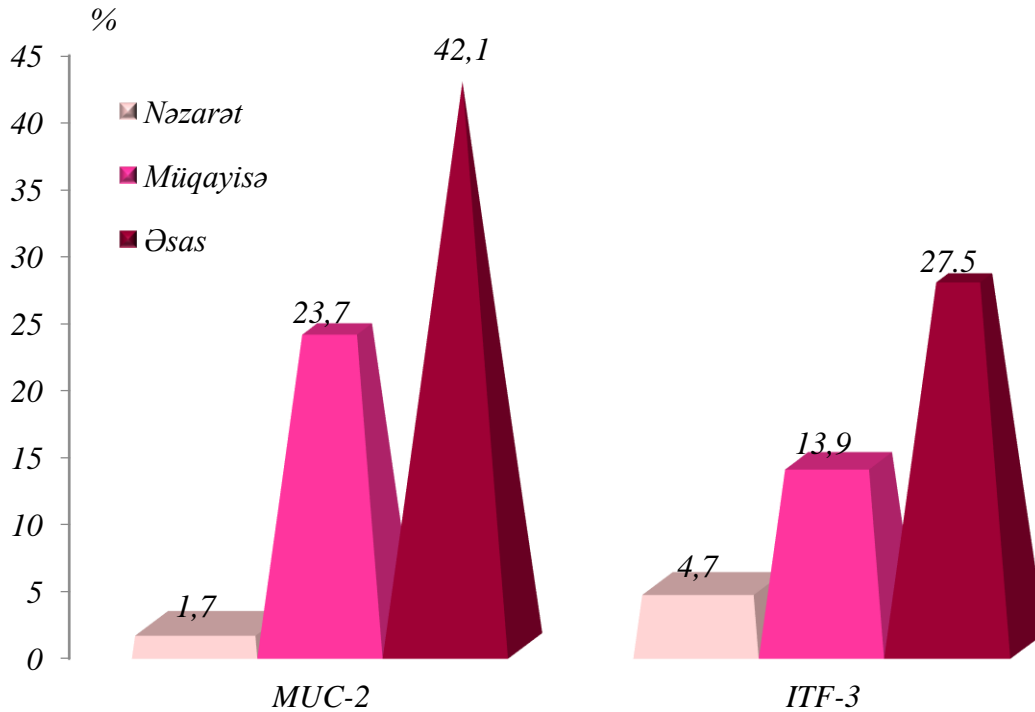
## Tədqiqatın nəticələri

Aparılmış analizlər nəticəsində müəyyən edilir ki, mukozal marker MUC-2-nin miqdarı atopik dermatit formalaşan yenidoğulan uşaqlarda statistik əhəmiyyətli dərəcədə artır ( $p_{KU}=0,002$ ). Atopik dermatit formalaşan yenidoğulanlarda bu artım müqayisə qrupuna nisbətən 2,8 dəfə daha çox olmuşdur. Müqayisə qrupunda isə MUC-2-nin miqdarının nəzarət qrupuna nisbətən 3,9 dəfə artması müşahidə edilir.

Tədqiq edilən vaxtında doğulan uşaqların qanında İTF-3-ün miqdarı nəzarət qrupunda orta hesabla  $4,7 \pm 2,1$  mq/L təşkil edir və  $0,00-11,10$  mq/L

hədlərində dəyişir. Müqayisə qrupunda İTF-3-ün miqdarı 3,0 dəfə artaraq orta hesabla  $13,9 \pm 1,3$  mq/L ( $2,00-28,30$  mq/L) təşkil edir. Atopik dermatit formalaşan əsas qrupda isə bu göstərici nəzarət

qrupuna nisbətən 5,9 dəfə dürüst ( $p_{KU}=0,039$ ) artması müşahidə edilir, belə ki, onun miqdarı  $27,5 \pm 2,5$  mq/L müəyyən edilir (qrafik 1).



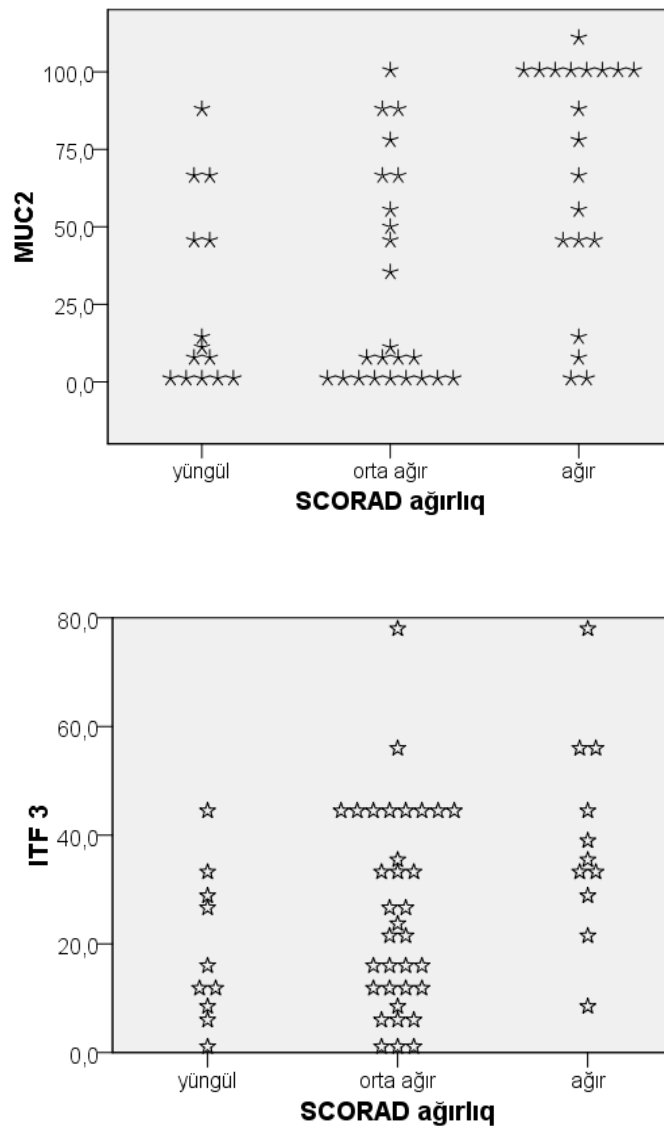
**Qrafik 1.** Vaxtında doğulan uşaqlarda intestinal baryer markerlərinin miqdarı

Biz hesab edirik ki, bağırsaq selikli qişalarında qədəhşəkilli hüceyrələr tərəfindən istehsal olunan MUC-2 allergik proseslərdə daha həssas marker olub, onun ekspressiyası perinatal risk faktorları təsirindən intestinal baryerin zədələnməsi ilə izah edilə bilər. MUC-2 yüksəlməsi selikli qişalarda musinin xüsusiyyətlərini dəyişərək (sulfatlaşmasını azaldır, siallaşmasını artırır) onların parçalanmasına və bağırsaq keçiriciliyin artmasına səbəb olur.

Qeyd edilənlər intestinal baryer markerləri olan ITF3 nisbətən MUC-2-nin yüksək olması onun antenatal dövrdə zədələyici faktorlara qarşı daha həssas olmasını sübut edir. İlk günlərdən MUC-2 hipersekresiyası perinatal faktorlar təsirindən

antigen yükü altında selikli qişaların keçiriciliyinin artması və ontogenezin sonrakı mərhələlərində atopik dermatitin formalaşmasını bizə ehtimal etməyi imkan verir.

Korrelyasiya analizinin nəticələrinə görə bağırsağın mukozal baryerinin struktur və funksional komponentləri ilə atopik dermatitin klinik ağırlıq dərəcəsi arasında statistik dürüst müsbət asılılıq müəyyən edildi, MUC2 ( $\rho=0,430$ ;  $p=0,001$ ) və ITF3 ( $\rho=0,340$ ,  $p=0,011$ ). Anoloji olaraq, İTF3 və MUC 2 ilə atopik dermatitin ağırlıq dərəcəsini müəyyən edən SCORAD şkalası arasında asılılıq müşahidə edilir (müvafiq olaraq -  $\rho=0,211$ ;  $p=0,048$ ) ( $\rho=0,527$ ,  $p<0,001$ ) (qrafik 2).



**Qrafik 2.** Bağırsağın mukozal baryerinin struktur və funksional komponentləri ilə atopik dermatitin klinik ağırlıq dərəcəsi arasında korrelyasiya analizi

Bağırsağın mukozal baryerinin struktur və funksional komponentləri MUC-2 və İTF3 ilə atopik dermatitin klinik ağırlıq dərəcəsi arasında korrelyasiya analizi nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, uşağın həyatının ilk günlərində qədəhəbənzər hüceyrələrin hiperproduksiyası selikli qişaların sistem iltihabi reaksiyasını əks etdirir. Bu işə atopik dermatit immunopatogenezində əhəmiyyətli hesab edilə bilər. MUC-2 və İTF3 arasında qeyd edilən asılılıq və eyni zamanda bu markerlər ilə atopik dermatit arasında qeyd edilən müsbət korelyasiya, bizə uşaqlarda allergik xəstəliklərin proqnozlaşdırılmasında MUC-2 və İTF3 tətbiq etməyə imkan verir.

### Müzakirə

Əks olunan korelyativ prosesin əsasında selikli qişa baryerin tamlığının pozulması nəticəsində dentrit hüceyrələrə təsiri nəticəsində neyrohumoral requlaysiyanın tükənməsi allergiyanın inkişafı ilə izah etmək olar. Bağırsağın selikli qişasının baryer funksiyasının normal fəaliyyəti sekretor IgA sintezini artırır və uşağın həyatının 1-ci ayında mədəbağırsağ selikli qişasının iltihabi proseslərinin yaranma riskini azaldır. Belə ki, normal şəraitdə komensal bakteriyaların aktiv kolonizasiyası IgE-bazofil-oxunun azalmasına və TLR (Toll-like receptor) stimulyasiyasının artmasına səbəb olur.

Nəticədə allergenlərə qarşı tolerantlığın yüksəlməsinə təkan olur. Lakin selikli qişaların sistem iltihabı və TLR stimulyasiyanın azalması IgE-asılı allergik xəstəliklərdə Th2 tip cavabın yüksəlməsində aparıcı rol oynayır.

Beləliklə, uşağın həyatının ilk günlərindən qeyd edilən selikli qişalarda qədərli şəkilli hüceyrələrin hiperproduksiyası sistem iltihabi reaksiyanı əks etdirir və atopik dermatitin immunopatogenezinə mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Erkən neonatal dövrdə dəyərləndirilən MUC-2 və İTF 3 ilə atopik dermatitin formalaşma riski arasında əlaqə, həmin markerləri

AtD perinatal dövrdə proqnozlaşdırılmasında informativ olduğu müəyyən olundu. Erkən neonatal dövrdə intestinal sistemin həssas markerlərinin MUC-2 və İTF3-nin yüksəlməsi epitelial müdafiə və selikli qişaların fundamental mühafizəsində iştirakı ilə izah edilir. Dəridə olan dəyişikliklərlə yanaşı qeyd edilən mukozal disbalans bütünlükdə mukozal iltihabın inkişafına səbəb olur. Müxtəlif allergenlərin daxil olması nəticəsində mukozal sistemdə yaranan dəyişikliklər AtD immunopatogenetik həlqəsi olub, onun inkişafında və proqnozlaşdırılmasında önəmlidir.

## SUMMARY

### Predictor role of mucosal markers in prognosis of allergic diseases

*N.N. Hajiyeva*

*2nd children diseases department of the AMU*

**Key words:** *atopy, allergy, mukose*

Aim of the current research is forecast atopic dermatitis formation based upon estimation of Mucosal intestinal secretion condition since first days in postnatal period. In neonatal period together with routine analyses in deoxygenated blood serum, taken by method of immune ferment analyses on 1-3 days after birth, we define levels of MUC-2 and İTF that in their turn reflect barrier condition of intestinal secretion. There were examined 414 full-term newborns with gestation age in 37-42 weeks. Hypersecretion of goblet cells exposed in high concentration of MUC-2 since first days of life allows assume of infringement intestinal Mucosal barrier under influence of perinatal risk factors in formation of atopic dermatitis at the next stages of ontogenesis. Obvious changes of MUC-2 level in compare to İTF data in atopic dermatitis reveal bigger sensitivity of the first component in intestinal barrier under infringement affection in antenatal period. These MUC-2 data are to be considered as biomarkers of forecast atopic dermatitis development in atopic prepossessed children.

## РЕЗЮМЕ

### Предикторная роль мукозальных маркеров при прогнозировании аллергических болезней

*Гаджиева Н.Н.*

*2-я кафедра детских болезней АМУ*

**Ключевые слова:** *атопия, аллергия, мукоза*

Целью настоящего исследования является прогноз формирования атопического дерматита на основе оценки состояния кишечного секрета слизистой оболочки с первых дней постнатального периода. В неонатальном периоде вместе с рутинными анализами деоксигенированной сыворотки крови, взятыми методом иммуноферментных анализов на 1-3 сутки после рождения, мы определяем уровни MUC-2 и İTF, которые, в свою очередь, отражают барьерное состояние кишечной секреции. Нами было обследовано 414 доношенных новорожденных со сроком гестации 37-42 нед. Гиперсекреция бокаловидных клеток, экспонированных в высокой концентрации MUC-2 с первых дней жизни, позволяет предположить нарушение кишечного барьера слизистой оболочки под влиянием перинатальных факторов риска в формировании атопического дерматита на следующих этапах онтогенеза. Очевидные изменения уровня MUC-2 по сравнению с данными İTF при атопическом дерматите свидетельствуют о большей чувствительности первого компонента кишечного барьера при его нарушении в антенатальном периоде. Эти данные MUC-2 следует рассматривать как биомаркеры прогнозируемого развития атопического дерматита у детей с предрасположенностью к атопии.

## REFERENCES

1. Chu D, Ma J, Prince A. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature Medicine* 2017; 23 (3): 314–326.
2. Gerner T, Halling AS, Rasmussen Rinnov M, Haarup Ravn N, Hjørnslev Knudgaard M, Menné Bonefeld C, Ewertsen C, Trautner S, Jakaša I, Kezic S, Skov L, Thyssen JP. Barrier dysfunction in **Atopic** newBorns studY' (BABY): protocol of a Danish prospective birth cohort study. *BMJ Open*. 2020 Jul 12;10(7)
3. Hernández CD, Casanello P, Harris PR, Castro-Rodríguez JA, Iturriaga C, Perez-Mateluna G, Farías M, Urzúa M, Hernandez C, Serrano C, Sandoval M, Hoyos-Bachiloglu R, Uauy R, Borzutzky A. Early origins of allergy and asthma (ARIES): study protocol for a prospective prenatal birth cohort in Chile. *BMC Pediatr*. 2020 Apr 15;20(1)
4. Alfonso J, Pérez S, Bou R, Amat A, Ruiz I, Mora A, Escolano S, Chofre L. Asthma prevalence and risk factors in school children: The RESPIR longitudinal study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 May-Jun;48(3):223-231.
5. Looman KIM, van Meel ER, Grosserichter-Wagener C, Vissers FJM, Klingenberg JH, de Jong NW, de Jongste JC, Pasmans SGMA, Duijts L, van Zelm MC, Moll HA. Associations of Th2, Th17, Treg cells, and IgA(+) memory B cells with **atopic** disease in children: The Generation R Study. *Allergy*. 2020 Jan;75(1):178-187
6. Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr Dermatol*. 2019 Sep;36(5):574-580.
7. Underwood MA. Should we treat every infant with a probiotic? *Minerva Pediatr*. 2019 Jun;71(3):253-262.
8. Yang G, Han YY, Forno E, Acosta-Pérez E, Colón-Semidey A, Alvarez M, Canino G, Chen W, Celedón JC. Under-diagnosis of **atopic dermatitis** in Puerto Rican children. *World Allergy Organ J*. 2019 Jan 26;12(1):100003.
9. Ku MS. Neonatal Phototherapy: A Novel Therapy to Prevent Allergic Skin Disease for at Least 5 Years. *Neonatology*. 2018;114(3):235-241.