

Xoralı kolit və Kron xəstəliyi: immunopatogenezin əsasları

¹Babayeva G.H.*, ²Kərimova K.M., ³Babayev Z.M., ⁴İsmayılova X.M., ¹Səmədova T.A.

*e-mail: doctorabu@mail.ru

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, ¹Terapiya kafedrası (fizioterapiya kursu ilə), ²Laboratoriya işi kafedrası, Bakı, Azərbaycan;
³“MedEra Hospital”, Bağırsağın iltihabi xəstəlikləri şöbəsi, Bakı, Azərbaycan;
⁴Akademik M.Mir-Qasimov adına Respublika Klinik Xəstəxanası, Qastroenterologiya şöbəsi, Bakı, Azərbaycan

Təqdim olunmuş icmalda xoralı kolit və Kron xəstəliyinin immunopatogenezi təsvir edilmiş, anadangəlmə və adaptiv immunitetin bağırsağın iltihabi xəstəliklərinin patogenezinə rolu işıqlandırılmışdır. Xüsusi yer sitokin statusuna, TLR (*toll-like receptors*), NLR (*nod-like receptors*) və mikrobiotanın xoralı kolit və Kron xəstəliyinin immunopatogenezinə təsirlərinin şərhinə ayrılmışdır. Müəlliflər bağırsağın iltihabi xəstəliklərinin immunopatogenezin səciyyələrindən asılı olaraq, klinik qedişata və əsasən də Kron xəstəliyinin fenotiplərinə təsirlərini işıqlandırbılar. Bağırsağın iltihabi xəstəlikləri zamanı immun sistemin reseptor aparatının funksional defektlərinə aid məlumatlar yeni müalicə strategiyasına (target terapiya) təməl qoyur. Yalnız target terapevtik strategiya vasitəsilə bağırsağın selikli qişasının immun sistemi və bağırsaq mikroflorası arasında münasibətləri normallaşdırmaq və korreksiya etmək mümkündür.

Açar sözlər: bağırsağın iltihabi xəstəlikləri, xoralı kolit, Kron xəstəliyi, mikrobiota, immunopatogenezin əsasları.

Bağırsağın iltihabi xəstəlikləri (BİX), Kron xəstəliyi (KX) və xoralı kolit (XK), müasir qastroenterologiyanın ən ciddi problemlərindən biri olaraq qalmaqda davam edir. BİX xəstələnmə səviyyəsinə görə digər qastroenteroloji xəstəliklərin yayılma tezliyi ilə müqayisədə aşağı olsa da, ağırlıq dərəcəsi, ağırlaşma (fəsadlaşma) və letallığına görə həzm aparatının xəstəlikləri arasında mühüm yerlərdən birini tutur. BİX-ə olan daimi maraq etiologiyasının tam məlum olmaması və patogenezinin isə tam aşkar edilməməsi ilə bağlıdır.

Əksər müəlliflərin nəzəriyyəsinə görə müxtəlif klinik-morfoloji formalara malik olan BİX-in inkişafı genetik, immunoloji və bakterial mexanizmlərin birgə təsiri

altında əmələ gəlir. İmmunoloji mexanizmlərdən bəhs edərkən, xüsusən anadangəlmə, adaptiv immunitetin rolu və sitokinlərin iltihabyönlü və tənzimləyici təsirlərini qeyd etmək vacibdir.

Anadangəlmə immunitet antigenlərin (patogenlərin) bağırsağa daxil olmasına erkən qeyri-spesifik cavabları formalaşdırır. Bu cavablar epitelin baryer funksiyası, faqositlər (neytrofillər, makrofaqlar), NK-hüceyrələr (*natural killer cells*), damarların endotel hüceyrələrindən asılıdır ki, sonuncular zədələnmə ocağında iltihab hüceyrələrinin sirkulyasiyasını təmin edirlər. Bu isə immunitetin əsas vəzifəsi – patogen assosiasiyalı molekulyar strukturlar (*PAMP - pathogen associated molecular pattern*) və ya mikroorqanizmlər ilə assosiasiya olunmuş strukturların (*MAMP - microbial-associated molecular pattern*) tanınması, patogenlərin izolyasiyası üçün iltihab prosesinin formalaşdırılması və onların xaric edilməsi, spesifik adaptiv (qazanılmış) immunitetin aktivasiya edilməsidir. Spesifik adaptiv (qazanılmış) immunitetin mexanizmi T və B-hüceyrələr tərəfindən həyata keçirilir və patogenin təkrar daxil olması hallarında cavabı formalaşdırır [1-3].

Patogenlərin tanınması anadangəlmə immun sistem hüceyrələri tərəfindən selektiv pattern tanıyan reseptorların (*PRR - pattern recognition receptors*) ekspressiyası, transmembran *TLR* və hüceyrədaxili *NLR* hesabına baş verir. PAMP ilə reseptorların kontaktı bir sıra zəncirvari molekulyar və hüceyrə reaksiyalarına start verir ki, bu da nəticədə kəskin və ya xroniki iltihabın inkişafına səbəb olur [4-9].

Cədvəl 1

Toll-a bənzər reseptorların növləri

Reseptor	Liqand(lar)	Liqandın lokalizasiyası	Adapter zülallar	Reseptorun lokalizasiyası	Hüceyrə növü
TLR1	Çoxsaylı triasil-lipopeptidlər	Bakteriyalar	MyD88/TIRAP	Hüceyrə səthi	Monositlər/makrofaqlar; dendrit hüceyrələrin növləri; B-limfositlər
TLR2	Çoxsaylı qlikolipidlər	Bakteriyalar	MyD88/TIRAP	Hüceyrə səthi	Monositlər/makrofaqlar; mieloid dendrit hüceyrələri;
	Lipoproteinlər	Bakteriyalar			

	Lipopeptidlər	Bakteriyalar			tosqun hüceyrələr
	Lipoteyxoy turşusu	Bakteriyalar			
	Peptidoqlıkan	Qram“+” bakteriyalar			
	HSP70	Sahib orqanizmin hüceyrələri			
	Zimozan	Göbələklər			
	Digərlər				
TLR3	İki telli RNK, poli I:C	Viruslar	TRIF	Hüceyrə daxili	Dendrit hüceyrələr B-limfositlər
TLR4	Lipopolisaxarid	Qram“-” bakteriyalar	MyD88/TIRAP /TRIF/TRAM	Hüceyrə səthi	monosit/makrofaqlar; mieloid dendrit hüceyrələr; tosqun hüceyrələr; bağırsağ epitelı
	İstilik şoku zülalları	Bakteriyalar və sahib orqanizmin hüceyrələri			
	Fibrinogen	Sahib orqanizmin hüceyrələri			
TLR5	Flagellin	Bakteriyalar	MyD88	Hüceyrə səthi	monosit/makrofaqlar mieloid dendrit hüceyrələr bağırsağ epitelı
TLR6	Çoxsaylı diasillipeptidlər	Mikoplazma	MyD88/MAL	Hüceyrə səthi	monosit/makrofaqlar tosqun hüceyrələr B-limfositlər
TLR7	İmidazoxialin	Kiçik sintetik komponentlər	MyD88	Hüceyrə daxili	monosit/makrofaqlar plazmositoid dendrit hüceyrələr B-limfositlər
	Loksoribin(quanozinin analoqu)				
TLR8	Kiçik sintetik komponentlər tək telli RNT		MyD88	Hüceyrə daxili	monosit/makrofaqlar tosqun hüceyrələr dendrit hüceyrələr
TLR9	DNT metillənməmiş sahələri CpG	Bakteriyalar	MyD88	Hüceyrə daxili	monosit/makrofaqlar plazmositoid dendrit hüceyrələr B-limfositlər
TLR10	Məlum deyil	Məlum deyil	MyD88	Hüceyrə səthi	monosit/makrofaqlar B-limfositlər
TLR11	Profillin	Uropatogen bakteriyalar	MyD88	Hüceyrə səthi	monosit/makrofaqlar qaraciyər hüceyrələri böyrək hüceyrələri sidik kisəsinin epitel hüceyrələri

TLR12	Məlum deyil		Məlum deyil	Məlum deyil	
TLR13	Məlum deyil		Məlum deyil	Məlum deyil	

TLR selektiv signal mexanizmləri, adapter zülalları və yanaşı əlavə amilləri aktivasiya edir ki, onların da hesabına spesifik immun cavablar alınır. Adapter zülallardan MyD88, Mal/TIRAP, TRIF, TICAM-1, TRAM/Tirp/TICAM-2 və digərləri kompleks signal proseslərində iştirak edirlər ki, bunun da nəticəsində genlərin aktivasiyasına yönəlmiş transkripsiya amillərinin inisiyası baş verir (NF-kB, AP-1, STAT və s.) və sonradan sitokinlərin produksiyası, bağırsağın selikli qişasında anadangəlmə və adaptiv immun sistemə aid hüceyrələrin aktivasiyası və miqrasiyası baş verir.

İnsan və heyvan mənşəli inhibisiya molekulları (Tollip, PPAR- γ , SIGIRR və ya TIR8, A20, İL-10, İFN- α/β , TGF- β , COX-2-inhibitorları və s.) normal şəraitdə TLR və NLR funksiyaları assosiasiya edilmiş iltihabyönlü mexanizmi supressiya edirlər ki, nəticədə automikrofloraya qarşı ifrat iltihab reaksiyalarının qarşısı alınır [4-8].

Müxtəlif reseptorlar yalnız müəyyən PAMP (liqandları) tanımaq iqtidarındadırlar ki, onlar mikroorqanizmlərin mühüm strukturlarını təmsil edirlər, məsələn: lipopolisaxaridlər (LPS), lipoproteinlər, bakterial DNT, viruslarda ikitelli RNT və s. Hal-hazırda məməlilərdə 10-dan artıq liqandlarla reaksiyaya girən TLR məlumdur. Məsələn, TLR₄ bakteriyaların lipopolisaxaridlərini tanıyır; TLR₂, TLR₆ və TLR₁ birgə peptidoqlikan və digər bakterial komponentlərin reseptorlarıdır, TLR₅ - flagellin reseptorudur (flagellin bakteriya qamçılarının bir komponentidir, qram "+" və qram "-" mikroorqanizmlərin virulentlik amili kimi qəbul edilib). TLR₄- qram "-" bakteriyalar, göbələk və virusları tanıyan əsas reseptordur. BİX-də TLR4 ekspressiyası bağırsaq epitelində, selikli qişanın xüsusi təbəqəsinin (*lamina propriyanın*) makrofaq və dendrit hüceyrələrində artır. Elə ehtimal olunur ki, təbii şəraitdə infeksiyaya qarşı (protektor) və TLR4 iltihabyönlü funksiyalar arasında müəyyən balans mövcuddur [4,6,8]. TLR₂, TLR₁ və TLR₆ ilə birgə qram "+"

bakteriyalar, patogen salmonellaların strukturları, mikobakteriyaların antigenləri və göbələkləri tanımaq iqtidarındadır.

Aktiv iltihab prosesi zamanı KX və XK-dən əziyyət çəkən pasiyentlərin yoğun bağırsağının selikli qişasında dendrit hüceyrələri və makrofaqlarda TLR2 ekspressiyası artır. KX pasiyentlərinin bağırsaqlarının dendrit hüceyrələri, TLR2 liqandlar ilə stimulyasiyasından sonra, iltihabyönlü interleykinlərin İL-6 və İL-12 sintezini artırır [9-14]. TLR5 patogen bakteriyaların monomer flagellini hesabına aktivasiya edilir. KX-dən əziyyət çəkən insanlarda kommensal-bakteriyaların flagellinə qarşı anticisimlər aşkar edilir. TLR3 ikitelli RNT reseptorudur və əsasən virus mənşəli PAMP tanıyır. Onun geni 4-cü xromosomda lokalizasiya edilir ki, məhz burada da BİX-ə həssas bir neçə lokus yerləşir. Aktiv KX zamanı bağırsağın epitelial hüceyrələrinin TLR3 ekspressiyası azalır (XK-də belə dəyişiklik qeyd olunmur). TLR9 bakterial DNT-ni tanıyır. Bu reseptor bağırsaq epitelinin Panet hüceyrələrində ekspressiya edilir və Panet hüceyrələrinin vəzifələrindən biri bağırsağın patogenlərdən mühafizəsindən ibarətdir. TLR9 iltihab prosesinin müxtəlif fazalarında müxtəlif funksiyaları həyata keçirir [15-21].

BİX-də antibakterial homeostatik mexanizmlərin pozulması ilə assosiasiya edilmiş TLR genlərin mutasiyaları aşkarlanıb (TLR₄D₂₉₉G, TLR₁LS₀P, TLR₂R₇₅₃G və s.) [11]. 2001-ci ildə NOD₂ geninin mutasiyasının KX həssaslığı ilə assosiasiyası məlum olmuşdur. Faqositlər, o cümlədən, makrofaqlar, monositlər, dendrit hüceyrələri və neytrofillər tərəfindən sintez olunan NOD₂ bağırsağın epitelial hüceyrələrində iltihabyönlü sitokinlərin aktivasiyasından sonra meydana çıxır. Bağırsaqda NOD₂ defenzim və lizosim produksiyası ilə məşğul olan Panet hüceyrələrində ekspressiya olunurlar. CARD₁₅(caspare recruitment domains)/NOD₂ bakterial divarın peptoqlikan strukturunun muramildepeptidin intrasellülar reseptorudur [12,16]. NOD₂ zülalı bağırsaq epitelində bakteriyalardan müdafiə funksiyasını yerinə yetirir [15]. Mutant genli hüceyrələrdə bağırsaq bakteriyaları ilə invaziyalara yerli immunitetin rezistentliyi azalır. KX-lərinin 30%-də NOD₂/CARD₁₅ geninin üç tip allelindən biri

aşkarlanır: Arg702Trp, Gly908Arg, Leu1007. Homoziqotluq KX-nin yaranma riskini 5-10 dəfə artırır. Ancaq bu genin KX həssaslığı bütün populyasiyalarda qeyd edilmir (məsələn, Yaponiya, Koreya və digər). Bu səbəbdən bakterial liqandların tanınmasına cavabdeh digər həssas genlərin olması ehtimal edilir.

Defenzimlər (immun sistemin antimikrob əleyhinə peptidləri) antibakterial, göbələk və virus əleyhinə yüksək aktivliyə malikdirlər və həm nazik, həm də yoğun bağırsaqlarda mikroorqanizmlərin artımının qabağını alırlar. Defenzimlərin əsas produksiyası neytrofillərdə və nazik bağırsağın selikli qişasının kriptalarının dərinliyində (dibində) yerləşən enterositlərdə - Panet hüceyrələrində həyata keçirilir. Nazik bağırsağın KX-də və əsasən də NOD₂ mutasiyalı xəstələrdə α-defenzimlərin (HD5 və HD6) miqdarı kəskin dərəcədə azalır. Yoğun bağırsağın KX-i zamanı zədələnmədə isə, yoğun bağırsağın əsas mikrobəleyhinə peptidləri sayılan 2 və 3 β-defenzim genlərinin sürətləri azalır. TLR₄ və TLR₂ stimulyasiyası bağırsağın epitelial hüceyrələrində β-defenzim-2 ekspressiyasını artırır.

Genetik tədqiqatlar KX-nin autofagiya genlərində (ATG16L1 və İRGM) müxtəlif polimorfizmlər ilə əlaqələrini aşkarlayıblar. Autofagiya antibakterial rezistentliyin əsas mexanizmi hesab edilir və bu zaman sitoplazmatik zülallar xüsusi membran əmələ gətirirlər ki, hüceyrədaxili patogenlər və orqanellalar ilə birgə sitoplazmanın bir hissəsi izolyasiya edilir. Makrofaqlar lizosomla faqositoz edilmiş komponentlərin birləşməsi nəticəsində intra- və ekstrasellülar bakterial patogenlərin zədələnməsi və killingini autofagiya hesabına həyata keçirir (E.coli, Streptococcus, Mycobacterium species və s.). Epitelial hüceyrələr də invaziya edən bakteriyaların killingi üçün autofagiyanı tətbiq edirlər. BİX inkişaf riski ilə assosiasiya edilmiş autofagiya genləri ksenofagiya proseslərinə təsir edir ki, bu – ksenofagiya defektləri bakteriyalarla tərəfdarlığı pozur və bunun nəticəsində orqanizmdə xroniki iltihaba gətirən və kommensal-mikroorqanizmlərə qarşı qeyri-adekvat cavabı yaradan mühit formalaşdırır [11]. Genlərdə gedən mutasiyalar, autofagiya zülalları və NOD₂ eks-

pressiyasının azalması autofagiyanın disfunksiyasına və bakteriyaların killingində defektə, dendrit hüceyrələrində antigen təqdimi və prosesinin pozulmasına gətirir.

Hüceyrədaxili bakteriyalara immun cavabın inisiyasından başqa, autofagiya virus əleyhinə nəzarətin tənzimlənməsində xüsusi yer tutur [22]. Bundan başqa, autofagiya Panet hüceyrələrinin homeostazında iştirak edir və bu hüceyrələrin daxilində qranulaların lazımi miqdarda olmasına cavabdehdir [11].

Anadangəlmə immunitetin funksiyası qismində qəbul edilmiş autofagiya özünün çatmamazlıq zamanında T-hüceyrələrin proliferasiyasının stimulyasiyası ilə fəaliyyətini davam edir ki, bu da artıq adaptiv immunitetin iltihabyönlü aktivasiyasının mənzərəsidir.

Yoğun bağırsağın selikli qişası son dərəcə çoxsaylı mikroorqanizmlər və onların PAMP ilə əlaqədərdir. Səthi epitel selikli qişanın anadangəlmə immun sisteminin ilkin (birincili) baryeridir. Normal şəraitdə epitelial hüceyrələrdə TLR ekspressiyası aşağıdır və ya təyin edilmir, bağırsağın rezistent mikroflorasına isə reaksiya mövcud deyil. İmmun sistem hüceyrələri ilə mikrofloranın kontaktı bağırsağ keçiriciliyinin pozulması nəticəsində baş verir ki, bu da BİX-nin, əsasən də KX patogenezinə mühüm əhəmiyyət kəsb edən bir faktor olaraq xəstəliyin inkişafına təkan verə bilər və artıq xəstə olan şəxsin qohumları arasında da aşkarlanma bilər. Bağırsağ divarının keçiriciliyinin artması isə epitelarası birləşmələrin funksiyalarını tənzimləyən adheziv zülalların (klaudinlərin) ekspressiyasının enməsi və bu birləşmələrdə boşluqların əmələ gəlməsinə səbəb olan kludin-2 sintezinin artması ilə əlaqədardır [22].

TLR və NOD₂ defektləri epitelin apikal səthindən bakteriyaların xaric edilməsinin azalmasına gətirir. BİX-dən əziyyət çəkən xəstələrdə yoğun bağırsağın selikli qişasında bakteriyaların sayı kütləvi surətdə artır. TLR bağırsağın baryer funksiyasının tənzimlənməsində iştirak edir. Zədələnmiş epitelin bərpası və selikli qişa daxilində bakterial translokasiyanın aşağı salınması üçün isə intakt TLR olması tələb olunur [4,18].

BİX zamanı anadangəlmə immun sistemin defektlərinin ilkin (birincili) lokalizasiya mərkəzi epitel, makrofaqlar və dendrit hüceyrələridir. Eksperimental kolitlər zamanı mezenterial limfa düyünlərinə və KX-də isə selikli qişanın dərin qatlarına bakterial reseptorların funksiyalarının pozulması nəticəsində bakterial miqrasiya (translokasiya) baş verir [5] və bunun nəticəsində ifrat dərəcədə T- və B-hüceyrələrinin aktivasiyası anadangəlmə immun sistemin defektinin kompensasiyasına yönəlmiş ikincili hal qismində qəbul edilir. Xəstələrdə kommensal mikroorqanizmlərə, məsələn, *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), *Escherichia coli* (Omp-C), *Pseudomonas fluorescens* (İ2), klostridiyalardan flagillinə (C_{bir}), karbohidratların epitoplarna (ALCA, ACCA) qarşı mikrobəleyhinə anticisimlər aşkarlanır. C_{bir} anticisimlər nazik bağırsağın KX-nin penetrasiya və fibrotik stenzlaşma formaları ilə assosiasiya edilir [4].

NOD₂ mutasiyaları bakteriyalara qarşı anticisimlərin səviyyəsinin artımı ilə müşahidə edilir və bununla yenə də anadangəlmə immun sistemin çatmamazlığının adaptiv immunitetin aktivasiyasına gətirməsini sübuta yetirir. TLR əksər hissəsi T-hüceyrələrin CD4+ ekspressiya edildiyindən birbaşa T-hüceyrələrin proliferasiyası, sitokin sintezi, həmin hüceyrələrin aktivasiyası və supressor fəaliyyətinə təsir edirlər [9].

Antigen təqdim edən hüceyrələr (aktivasiya edilmiş mukoz dendrit hüceyrələr və makrofaqlar) antigenlərin prosesinqini yerinə yetirərək antigeni HLA molekullarla birləşmiş halda antigen peptidi şəklində öz səthlərində T və B-hüceyrələrinə təqdim edirlər. T və B-hüceyrələrin reseptorları tərəfindən antigenin tanınması onların aktivasiyası və sürətlə artmasına səbəb olur. T-hüceyrələr tərəfindən sitokinlərin sintezi aparılır (hüceyrə immun cavabı); B-hüceyrələr plazmatik hüceyrələrə transformasiya olunub anticisimlərin sintezini təmin edirlər (humoral immun cavabı).

Balanslanmış immun cavabı timusda sintez olunan iki effektor hüceyrə populyasiyası T-helper (Th) və T-requlyatorlar (Treg) tərəfindən həyata keçirilir. Antigen ilə öncədən qarşılaşmayan “sadələvh” T-hüceyrələr periferik qan dövranında

effektor CD4+ Th (Th1, Th2 və Th17) hüceyrələrə diferensiasiya edirlər [1,3,23-25]. Mikrofloranın patogen təsirinə cavab verən CD4+ T-limfositlər adaptiv immunitetin aparıcı bəndidir və BİX-in inkişafına gətirən immun iltihabi prosesin dominasiya edən hüceyrə subpopulyasiyasıdır. XK və KX zamanı yoğun bağırsağın selikli qişası böyük miqdarda aktivasiya olunmuş CD4+ T-hüceyrələr ilə infiltrasiya edilir; hüceyrələrin apoptoza rezistentliyi və hüceyrə tsiklinin müddəti artırılır.

Selikli qişanın mikroflora ilə təmasda normal vəziyyətdə qalması (“fizioloji iltihab”) adaptiv immun sistemin bütün effektor və requlyator limfositlərin və onların müvafiq sitokinlərinin arasındakı balans hesabına təmin edilir [19,26-28].

Sitokinlər geniş spektrdə immun və qeyri-immun hüceyrələr tərəfindən sintez olunur və bu hüceyrələr arasında dolayı (distant) əlaqələrin yaranmasına cavabdehirlər.

Funksiyalarından asılı olaraq sitokinlər bir neçə qrupa bölünürlər, o cümlədən, interleykinlərə, interferonlara, xemokinlərə və s.; iltihabi prosesə təsirinə görə - iltihabyönlü və iltihabəleyhinə (tənzimləyicilər) sitokinlər.

İltihabyönlü sitokinlər iltihabın induksiyası və saxlanması müxtəlif funksiyalar yerinə yetirir, o cümlədən: kəskin iltihabın inisiasiyası və kəskin faza zülallarının sintezini; “sadələvh” T-hüceyrələrin effektor CD4+T-hüceyrələrinə diferensiasiyasının stimulyasiyası; helmintlərdən müdafiə və allergiyanın inkişafı zamanı İgE, xroniki iltihabda isə İgG sintezinin artması üçün B-hüceyrələrin aktivasiyası və diferensiasiyası [1,29-32]. İltihabyönlü sitokinlərin miqdarı XK və KX-də yoğun bağırsağın selikli qişasından götürülmüş biopatlarda yüksək səviyyədə olması qeyd edilir [12,19,33,34].

CD4+T-hüceyrələr hüceyrə tip immunitetinə cavabdehliyi ilə yanaşı (hüceyrədaxili patogenlərə rezistentlik, ləngimiş hiperhəssaslıq və s.) digər çox saylı immunpatoloji vəziyyətlərdə, o cümlədən BİX, əsas tənzimləyici mexanizm rolunu yerinə yetirirlər. CD4+ T-effektor hüceyrələrin subpopulyasiyaları (Th1, Th2, Th17) produksiya edən sitokinlərin profili ilə seçilirlər.

Th1 hüceyrələrin diferensiasiyası İL-12 həyata keçirir ki, aktivasiya edilmiş Th1 hüceyrələr T-bet və STAT-4 transkripsiya faktorlarını produksiya edirlər. Bu tip T-hüceyrələrin subpopulyasiyası KX assosiasiya edilib, γ -İFN və digər iltihabyönlü interleykinlərin sintezi ilə səciyyələnir (İL-12p40, İL-18, İL-2, α -TNF, İL1 β , İL-6).

Digər Th1 tipli sitokin – İL-23 Th17-hüceyrələrin subpopulyasiyalarının diferensiasiyasını yönəldir. Th17-hüceyrələr TGF- β və İL6 tərəfindən nəzarət olunurlar. Bu tip hüceyrələr İL-17A, İL-17F, İL-23, İL-6, İL-21, TNF- α produksiya edirlər və göbələklərə, ekstrasellülar bakteriyalara qarşı rezistentliyi təmin edirlər [35-37].

Th2 hüceyrələrin CD4+ inkişafına İL-4 tərəfindən nəzarət edilir ki, bu tip immun cavablarda İL-5, İL-6, İL-13 və İL-25 birgə sintez edilir. Th2 hüceyrələr humoral immunitetin reaksiyalarına cavabdehdir, o cümlədən, parazitlərə rezistentlik, allergiyalar və astmanın inkişafında öz təzahürünü tapıb.

Th2 tip immun cavab (modifikasiya edilmiş variantla) XK-in spesifik görüntüsü hesab edilir. İL-4 Th2 əsas sitokini qismində XK-in gedişində aparıcı rol oynayır. XK-in uzunmüddətli xroniki gedişi (həm fasiləsiz, həm residivləşən) İL-13 hesabına formalaşır ki, bu interleykin selikli qişanın NKT-hüceyrələrinin epitelial hüceyrələrə sitotoksik effektinin artmasına gətirir. Bu immunopatoloji mexanizmi NKT-hüceyrələr tərəfindən selikli qişanın mikroflorasının aktivasiya ilə əlaqələndirirlər ki, nəticədə epitelial hüceyrələrin sitolizi və xoraların inkişafı baş verir [12,14,38-40].

BİX xəstəliklərində, əsasəndə KX-də, iltihabın formalaşmasında xüsusi yer İL-21 tutur. İL-21 aktivasiya edilmiş T-hüceyrələrin CD4+ və NKT hüceyrələri tərəfindən produksiya edilir. İL-21 T-hüceyrələrin CD4+ və CD8+ proliferasiyasını stimulyasiya effekti ilə yanaşı, NK-hüceyrələrini aktivləşdirir və B-hüceyrələrdə “yaddaş hüceyrələri” və plazmatik hüceyrələrin diferensiasiyasını təmin edir.

Epitelial hüceyrələrdə İL-21R ekspressiya edirlər, İL-21 təsiri altında MİP3 α (macrophage inflammatory pattern, makrofaqların iltihab zülalı) sintezi artır ki, buda öz növbəsində T-hüceyrələrin CD3+ qandan zədələnmiş selikli qişaya miqrasiyasını

artırır və sürətləndirir. İL-21 fibroblastlar tərəfindən külli miqdarda metalloproteinazaların (MMP-1, -3, -9) sekresiyasını stimulaşdırır ki, bunlar da neytral endopeptidazalara aid olduqlarından aktiv formada ekstraselüller matriksin komponentlərini parçalayır. Nəticədə selikli qişanın dekstruksiyası baş verir və regenerasiya prosessləri pozulur.

İnterlekinlər tərəfindən miofibroblastlar və fibroblastların stimulyasiyası metalloproteinazalar ilə yanaşı kollagenin və digər fibrotik komponentlərin sintezinin artması ilə müşahidə edilir ki, bunlarda bağırsağ divarının dərin zədələnmələrində strikturaların əmələ gəlməsinə səbəb olurlar [22].

İmmunorequlyator (iltihabəleyhinə) funksiya tənzimləyici T-hüceyrələr (Treq), müəyyən sitokinlər (TGF- β , İL10, İL22, İL11, İL35) ilə əlaqədardır. İmmunorequlyator sitokinlər müxtəlif fizioloji proseslərə təsir mexanizminə malikdir (məs., embriogenez, yaraların sağalması və s.). Onlar T-hüceyrələrin immunoloji tolerantlıq vəziyyətini və İgA sintezini nəzarət altında saxlayır, makrofaq və dendrit hüceyrələrin antigen-təqdim edici funksiyasını zəiflədir, iltihabyönlü sitokinlərin produksiyasını aşağı salır və eksperimental kolitlərdə protektiv və müalicə effektivə malikdirlər [17,18,38].

Təqdim olunan BİX zamanı immun sistemin reseptor aparatının funksional defektlərinə aid məlumatlar yeni müalicə strategiyasına (target terapiya) təməl qoyur. Yalnız target terapeutik strategiya vasitəsilə bağırsağın selikli qişasının immun sistemi və bağırsağ mikroflorası arasında münasibətləri normallaşdırmaq və korreksiya etmək mümkündür.

Ədəbiyyat - Литература – References

1. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В.. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, N4, том 23, 2013, стр.69-78
2. Караулов А.В., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. Москва, 2012, стр.96-119

3. Kərimova K.M. The role of immunological mechanisms in the initial stage of local inflammation // The Medicine and Science - scientific-practical journal named by A. Aliyev N1(1), 2015, p.26-31
4. Fiokki K. Modern pathogenetic aspects of inflammatory bowel diseases / Baikal forum inflammatory bowel disease issues-2012-p.3-70 PMID: 16937461
5. Abreu M.T., Fukata M., Breglio K. Innate immunity and its implications on pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: inflammatory bowel disease/Eds. Targan S.R., Shanahan T, Karp LC-2010:64-81 DOI: 10.1002/9781444318418.ch7
6. Broat H., Peppelenbosch M.P, Hommes D.W. Immunology of Crohn's disease. Ann NY Acad Sci.2006;1072:135-54 doi: 10.1196/annals.1326.039. 53
7. Cario E, Podolsky DK. Innate immune responses in inflammatory bowel disease. In: immunoregulation in inflammatory bowel diseases. Falk sympos.153/Eds/Dignass A. et al.-2006;3-11
8. Cario E, Podolsky DK. Toll-like receptor, signaling and its relevans to intestinal inflammation. In: Inflammatory bowel disease/Eds. Domschke WW. Et al. Ann NY Acad Sci.2006;1072:332-8 DOI: 10.1196/annals.1326.006
9. Caron G, Duluc D, Freumanx I, et al. Direct stimulation of human T cells via TLRs and TLR 7/8; flagellin and R-848 up-regulate proliferation and IFN-gamma production by memory CD4+ T cells // J.Immunol.2005;175(3):155-7 PMID: 16034093
10. Fava F., Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend or foe? // World J.Gastroenterol.2011;17(5):557-66 doi: 10.3748/wjg.v17.i5.557
11. Gardet A, Xavier RJ. Common alleles that influence autophagy and the risk for inflammatory bowel disease // Curr Opin immunol.2012;24:522-9 DOI: 10.1016/j.coi.2012.08.001
12. Giarardin SE, Boneca IG, Viola J. et al. NOD2 is general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection // J.Biol Chem.2003;278:8869-72 DOI: 10.1074/jbc.C200651200
13. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases // Gastroenterology.2005;129(1):50-65 PMID: 16012934
14. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation // Gastroenterology 2002;122(7):1987-2000 PMID: 12055604
15. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, et al. CARD 15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells // Gastroenterology 2003;124:993-1000 DOI: 10.1053/gast.2003.50153
16. Inohara N, Ogura Y, Fontaeba A, et al. Host recognition of bacterial myramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Chron's disease // J.Biol. Chem-2003;278:5509-12 DOI: 10.1074/jbc.C200673200
17. Janeway CA, Medzhidov R. Innate immune recognition // Annu Rev Immunol.2002;20:197-216 DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359
18. Kufer TA, Banks DJ, Philpott DJ. Innate immune sensing of microbes by NOD proteins. Ann NY Acad Sci. 2006; 1072:19-27 DOI: 10.1196/annals.1326.020
19. Zee J, Mo JH, Katakura K, et al. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signaling in intestinal epithelial cells. Nat Cell Biol.2006;8(12):1327-36 DOI: 10.1038/ncb1500
20. Obermeier F, Dunger N, Deml L, et al, CpG motifs of bacterial DNA exacerbate colitis of dextran sulfate sodium-treated mice // Eur J immunol.2002;32(7):2084-92 DOI: 10.1002/1521-4141
21. Rumio C, Besusso D, Palazzo M. Degranulation of paneth cells via toll-like receptor 9. Ann J Pathol.2004;165(2):373-81 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63304-4

22. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2,5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007;56(1):61-72 doi: 10.1136/gut.2006.094375
23. Blaser M.J. The microbiome revolution. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4162-5.
24. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation // *Cell* 2014; 157(1):121-41. DOI: 10.1172/JCI78366
25. Redinbo M.R. The microbiota, chemical symbiosis, and human disease // *J Mol Biol* 2014; 426(23):3877-91. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.09.011
26. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol* 2014; 5:1-6. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00461
27. Redhu N., Shouval D., Bakthavatchalu V., Wang C., Conaway E., Goettel J. et al. O-005 YI microbiota drives inflammation by altering intestinal lamina propria macrophage phenotype in a novel IL10R-deficient model of very early onset IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(suppl 1):S2-S3 doi: 10.1097/01.MIB.0000480043.65761.b2
28. Hall LJ, Walshaw J, Watson AJ. Gut microbiome in newonset Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;147:932- 934. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.014>
29. Latella G., Di Gregorio J., Flati V., Rieder F., Lawrance I. C. Mechanisms of initiation and progression of intestinal fibrosis in IBD // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 50, no. 1, pp. 53–65, 2015.
30. Kotlarz D., Beier R., Murugan D. et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy // *Gastroenterology*, vol. 143, no. 2, pp. 347–355, 2012.
31. Marlow G. J., van Gent D., Ferguson L. R. Why interleukin-10 supplementation does not work in Crohn's disease patients // *World Journal of Gastroenterology*, vol. 19, no. 25, pp. 3931–3941, 2013.
32. Li M.C., He S.H. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease // *World Journal of Gastroenterology*, vol. 10, no. 5, pp. 620–625, 2004.
33. Fonseca-Camarillo G., Furuzawa-Carballeda J., Llorente L., Yamamoto-Furusho J. K. IL-10— and IL-20—expressing epithelial and inflammatory cells are increased in patients with ulcerative colitis // *Journal of Clinical Immunology*, vol. 33, no. 3, pp. 640–648, 2013.
34. Fonseca-Camarillo G., Furuzawa-Carballeda J., Granados J., Yamamoto-Furusho J.K. Expression of interleukin (IL)-19 and IL-24 in inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study // *Clinical & Experimental Immunology*, vol. 177, no. 1, pp. 64–75, 2014.
35. Andoh A, Shioya M., Nishida A. et al. Expression of IL-24, an activator of the JAK1/STAT3/SOCS3 cascade, is enhanced in inflammatory bowel disease // *Journal of Immunology*, vol. 183, no. 1, pp. 687–695, 2009.
36. Troncone E., Marafini I., Pallone F., and Monteleone G. Th17 cytokines in inflammatory bowel diseases: discerning the good from the bad // *International Reviews of Immunology*, vol. 32, no. 5-6, pp. 526–533, 2013.
37. Biancheri P., Pender S. L. F., Ammoscato F. et al. The role of interleukin 17 in Crohn's disease-associated intestinal fibrosis // *Fibrogenesis & Tissue Repair*, vol. 6, no. 1, p. 13, 2013.
38. Gasparetto M., Angriman I., and Guariso G. The multidisciplinary health care team in the management of stenosis in Crohn's disease // *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, vol. 8, pp. 167–179, 2015.
39. Li Q. Transforming growth factor beta signaling in uterine development and function // *Journal of Animal Science and Biotechnology*, vol. 5, no. 1, p. 52, 2014.
40. Travis M. A. and Sheppard D. TGF- β activation and function in immunity // *Annual Review of Immunology*, vol. 32, pp. 51–82, 2014.

Summary

Ulcerative colitis and Crohn's disease: basics of immunopathogenesis

¹Babayeva G.H., ²Karimova K.M., ³Babayev Z.M., ⁴Ismayilova X.M., ¹Samedova T.A.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,
¹Department of Therapy (with a course of physiotherapy), ²Department of Laboratory,
Baku, Azerbaijan;

³"MedEra Hospital" Department of Inflammatory Bowel Diseases, Baku, Azerbaijan;

⁴Republican Clinical Hospital named after M. Mir Gasimov, Department of
Gastroenterology, Baku, Azerbaijan

The review is devoted to the immunopathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease, and the role of diagnostic and adaptive immunity in the pathogenesis of inflammatory bowel disease has been highlighted. The odds of cytokine status, TLR (*toll-like receptors*), NLR (*nod-like receptors*) and microbiota have been reported on the effects of ulcerative colitis and Crohn's disease on immunopathogenesis. The effects of immunopathogenesis on the clinical course of inflammatory bowel infections and basically the phenotypes of Crohn's disease have been explained. Information about the functional defects of the immune system's receptor device during inflammatory diseases of the intestine provides a basis for a new treatment strategy (target therapy). Only target therapeutic strategies can be used to normalize and correlate the relationship between the intestinal mucous membrane and the intestinal microflora.

Keywords: inflammatory bowel infections, ulcerative colitis, Crohn's disease, microbiota, basics of immunopathogenesis.

РЕЗЮМЕ

Язвенный колит и болезнь Крона: основы иммунопатогенеза

¹Бабаева Г.Г., ²Керимова К.М., ³Бабаев З.М., ⁴Исмаилова Х.М., ¹Самедова Т.А.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей
имени А.Алиева, ¹кафедра Терапии (с курсом физиотерапии), ²кафедра
Лабораторное дело, Баку, Азербайджан;

³"MedEra Hospital", отделение воспалительных заболеваний кишечника, Баку,
Азербайджан;

⁴Республиканская клиническая больница имени академика М.Мир-Касумова,
отделение гастроэнтерологии, Баку, Азербайджан

Обзор посвящен иммунопатогенезу язвенного колита и болезни Крона, роли врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Особое внимание уделено статусу цитокинов и влиянию TLR (*toll-like receptors*), NLR (*nod-like*

receptors) и микробиоты на иммунопатогенез язвенного колита и болезни Крона. Отдельно выделены особенности патогенеза, влияющие на клиническое течение воспалительных заболеваний кишечника и особенно на фенотипы болезни Крона. Данные по функциональным дефектам рецепторного аппарата иммунной системы при воспалительных заболеваниях кишечника создают основу для новой лечебной стратегии (таргетной терапии), благодаря которой появится возможность нормализации и коррекции взаимосвязей между иммунной системой слизистых оболочек кишечника и кишечной микробиотой.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, микробиота, основы иммунопатогенеза.

Redaksiyaya daxil olub: 08.01.2018

Çapa tövsiyə olunub: 05.02.2018

Rəyçi: dos. Quliyeva Z.M.