სარჩევი

Therapia საქართველო

მტკიცებითი მედიცინა

3 **რესპირატორული ფუნქციის მასტიმულირებელი პრეპარატები პოსტოპერაციულ პირობებში**

ფრანსის ჯ. გოლდერი, მეთიუ მ. ჰიუიტი, ჯეიმს ფ. მაკლეოდი,
Francis J. Golder, Matthew M. Hewitt, James F. McLeod

უცხოური გამოცდილება

12 **რესპირატორული ვირუსული ინფექციით გამოწვეული მიკრობიომის ცვლილებები და მეორადი ბაქტერიული პნევმონია**

შიგეო ჰანადა, მინა პირზადეჰი, კაილ ი. კარვერი, ჯეინ ს. დენგი,
Shigeo Hanada, Mina Pirzadeh, Kyle Y. Carver, Jane C. Deng

დიაგნოსტიკური პრაქტიკუმი

26 **სასუნთქი გზების მიკრობიოტას ინტეგრირება სასუნთქი გზების ერთიან მოდელთან**

ალისა ს. ჰანშევა, მარი ე. ჯეტები,სარა პ. როსენცი, სიუზან ლ. თიბოლკი,
Alissa S. Hanshewa, Marie E. Jettéb, Sarah P. Rosenc, Susan L. Thibeaultc

თვალსაზრისი

32 **სასუნთქი გზების დაავადებების მიზნობრივი თერაპია გრანულოციტებით**

ლუსიანა პ. ტავარესა, ჰონგ იონ პეჰა, ვან შუნ დანიელ ტანა, ჰადას პაჰიმაა, პასკალ მაფიაა,
Luciana P. Tavaresa, Hong Yong Peha, Wan Shun Daniel Tana, Hadas Pahimaa, Pasquale Maffia

ბიორეგულაციური თერაპია

47 **ზედა სასუნთქი გზების ანთებითი დაავადებების მკურნალობა - კომბინირებული ბიორეგულაციური პრეპარატის შედარება ქსილომეტაზოლინთან**

ჰერმან ამერშლაგერი, პეტერ კლეინი, მაიკლ ვაისერი, მენარქემ ობერბაუმდი,
Hermann Ammerschläger, Peter Klein, Michael Weiser, Menachem Oberbaumd

მიმოხილვა

55 **აუტოფაგია და ფილტვის დაავადება**

ში-ქსია ლიაო, პენგ-პენგ სუნი, იან-ჰუი გუ, ქსი-მინ რაო,
Shi-xia Liao, Peng-peng Sun, Yan-hui Gu, Xi-min Rao

სადისკუსიო კლუბი

59 **აპოპტოზი ფილტვებში: მისი ინდუქცია, კლირენსი და გამოვლენა**

პ.მ. ჰენსონი, რ.მ. ტუდერი,
P. M. Henson, R. M. Tuder

დამფუძნებელი
ბესიკ შამუგია

პასუხისმგებელი რედაქტორი
შოთა ტაბატაძე

დიზაინერი
ბექა არაბული

მთარგმნელი
ანა ჟულინა

სტამბა
„პრინტ ჰაბი“

გამოცემა განკუთვნილია სამედიცინო დაწესებულებებისა და სამედიცინო სფეროს მუშაკებისათვის. ვრცელდება უფასოდ, სამედიცინო ღონისძიებებზე (სემინარი, სიმპოზიუმი და ა.შ). რედაქცია ყოველთვის არ ეთანხმება პუბლიკაციის ავტორის აზრს და უფლებას იტოვებს, დაარედაქტიროს წარმოდგენილი მასალა. პუბლიკაციების გამოყენება, ნაწილობრივ ან მთლიანად, შესაძლებელია მხოლოდ ჟურნალის რედაქციის თანხმობით. სარეკლამო პუბლიკაციებზე პასუხისმგებლობას იღებს რეკლამის მომწოდებელი.

სარედაქციო კოლეგია

ალადაშვილი ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

ბეზარაშვილი ბაია
(თბილისი, საქართველო)

ბოხუა ზაზა
(თბილისი, საქართველო)

განკოვა-დუგანი ირინა
(მინსკი, ბელორუსია)

გორგილაძე ლევან
(ბათუმი, საქართველო)

გუბსკა ელენა
(კიევი, უკრაინა)

დოლჟენკო მარინა
(კიევი, უკრაინა)

ვაშაკიძე ელზა
(თბილისი, საქართველო)

ვაჭარაძე კახა
(თბილისი, საქართველო)

ზუპანეცი იგორი
(ხარკოვი, უკრაინა)

თავართქილაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

იანუშევიჩი ანდრეი
(ვარშავა, პოლონეთი)

იარემენკო ოლეგი
(კიევი, უკრაინა)

ივერიელი მანანა
(თბილისი, საქართველო)

იმედაძე ავთანდილ
(თბილისი, საქართველო)

კარანაძე ნინო
(თბილისი, საქართველო)

კასრაძე სოფიო
(თბილისი, საქართველო)

კაციტაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

კვიტაშვილი მარინა
(თბილისი, საქართველო)

კუშნეროვი ალექსანდრე
(მინსკი, ბელორუსია)

ლობჟანიძე გია
(თბილისი, საქართველო)

ლომინაძე ზაზა
(ქუთაისი, საქართველო)

ლომიძე ლიკა
(თბილისი, საქართველო)

მაისაია კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

მალდერი კრისტიან
(ამსტერდამი, ნიდერლანდები)

შურღაია იოსები
(თბილისი, საქართველო)

მელია ანზორ
(თბილისი, საქართველო)

მიქელაძე თემურ
(თბილისი, საქართველო)

მოროზი გალინა
(კიევი, უკრაინა)

ოკუჯავა ნათელა
(თბილისი, საქართველო)

ჟორჟოლიანი ლია
(თბილისი, საქართველო)

რიკოვი სერგეი
(კიევი, უკრაინა)

რუმიანცევა გალინა
(მოსკოვი, რუსეთი)

სიდოროვა ლუდმილა
(კიევი, უკრაინა)

საგანელიძე ხათუნა
(თბილისი, საქართველო)

სიდოროვა ნატალია
(კიევი, უკრაინა)

სმიტი ალტა
(ბადენ-ბადენი, გერმანია)

ტვილდიანი ლევან
(თბილისი, საქართველო)

ქიტუაშვილი თინა
(თბილისი, საქართველო)

ყიფიანი კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

შალამბერიძე ლევან
(თბილისი, საქართველო)

შამუგია ბესიკ
(კიევი, უკრაინა)

შაქარიშვილი რომან
(თბილისი, საქართველო)

ცინცაძე ნერიმან
(ბათუმი, საქართველო)

ძიძიგური ნანა
(ქუთაისი, საქართველო)

ჭელიძე კახაბერ
(თბილისი, საქართველო)

ხელაია ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

ხერხეულიძე მაია
(თბილისი, საქართველო)

ხოჭავა მანანა
(თბილისი, საქართველო)

ჯავახაძე მალვინა
(თბილისი, საქართველო)

ჯანაშია ჯონი
(თბილისი, საქართველო)

ჯაფარიძე შოთა
(თბილისი, საქართველო)

ჯაში რუსუდან
(ბათუმი, საქართველო)

რესპირატორული ფუნქციის მასტიმულირებელი პრეპარატები პოსტოპერაციულ პირობებში

ფრანსის ჯ. გოლდერი,
პენსილვანიის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გარემოს დაცვისა და ჯანდაცვის დეპარტამენტი, პენსილვანია, აშშ;

მეთიუ მ. ჰიუიტი,
კოლორადოს უნივერსიტეტის ოტორინოლარინგოლოგიის დეპარტამენტი, კოლორადო, აშშ;

ჯეიმს ფ. მაკლეოდი,
ვისკონსინ-მედისონის უნივერსიტეტი, ოტორინოლარინგოლოგიისა და თავ-კისრის ქირურგიის განყოფილება, მედისონი, აშშ;

Francis J. Golder, Matthew M. Hewitt, James F. McLeod

აბსტრაქტი

მედიკამენტებით გამოწვეული რესპირატორული დეპრესია (DIRD) გავრცელებული პრობლემაა, რომელიც პოსტოპერაციულ პერიოდში გვხვდება და ოპერაციის შემდეგ რამდენიმე დღის განმავლობაშიც შეიძლება გაგრძელდეს. DIRD-ის დროის ან სიმძიმის პროგნოზირება ყოველთვის არაა შესაძლებელი, ხელშემწყობი ფაქტორების რაოდენობის გამო. უსაფრთხო და ეფექტურ რესპირატორულ სტიმულატორს შეუძლია პაციენტზე ზრუნვა გააუმჯობესოს, რევერსული აგენტების გამოყენების თავიდან აცილებით (მაგ., ნალოქსონი, რომელიც ანალგეზიას არღვევს, სუნთქვის დეპრესიასთან ერთად), რითიც ტკივილის უკეთესი მენეჯმენტის შესაძლებლობას იძლევა, ანალგეტიკების უფრო მაღალი დოზების გამოყენების, გახანგრძლივებული ვენტილაციისგან თავის შეკავებისა და პერიოპერაციულად ძილთან დაკავშირებული სუნთქვის დარღვევის გაუმჯობესების გზით. ამ მიმოხილვის მიზანია, განიხილოს წამლების ამჟამინდელი ფარმაცევტული არსენალი (დოქსაპრამი და ალმიტრინი), რომლებიც ადამიანებში გამოსაყენებლადაა ლიცენზირებული, რესპირატორული ფუნქციის მასტიმულირებელი საშუალებების სახით და რომლებიც შეიძლება პოსტოპერაციულ პერიოდში იქნას გამოყენებული, მედიკამენტებით გამოწვეული რესპირატორული დეპრესიის სამკურნალოდ. აგრეთვე, ჩვენ განვიხილავთ ახალ ქიმიურ ერთეულებს (AMPAkines და GAL-021), რომლებიც ახლახანს 1-ლი ფაზის კლინიკურ კვლევებში შეფასდა და რომლებსაც მარეგულირებელ ორგანოებში საწყისი რეგისტრაცია რესპირატორული სტიმულატორების სახით ექნებათ.

საკვანძო სიტყვები: ოპერაცია, ვენტილაცია, ანესთეზია, ანალეპტიკური საშუალება, ოპოიდი, ჰიპოქსია

შესავალი

საავადმყოფოში რესპირატორული დეპრესია გავრცელებული პრობლემაა, რომელიც პოსტოპერაციულ და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გვხვდება (Overdyk et al., 2007). ხშირ შემთხვევაში, რესპირატორული დეპრესია დამამშვიდებელი ან ტკივილგამაყუჩებელი წამლების მიღების არასასურველი შედეგია. საილუსტრაციოდ, პოსტოპერაციულ პაციენტებს შორის, რომლებიც ოპიოიდებს იღებენ, კლინიკურად მნიშვნელოვანი რესპირატორული დეპრესიის (რესპირატორული აციდოზი და ჰიპოქსემია) სიხშირე, რომელიც ჩარევას საჭიროებს, ქირურგიული პოპულაციის დაახლოებით 2%-ში გვხვდება (Overdyk et al., 2007; Shapiro et al., 2005). სამწუხაროდ, ამ მოვლენების დროის ან სიმძიმის პროგნოზირება ყოველთვის არაა შესაძლებელი, ხელშემწყობი ფაქტორების, მათ შორის, ასაკის, სქესის, სხეულის მასის ინდექსის, თანმხლები დაავადებების არსებობისა და თანმხლები მედიკამენტების, სიმრავლის გამო. მეორე მხრივ, ზოგიერთი რისკის ფაქტორი პოსტოპერაციულად რესპირატორული გართულებების ძალიან ძლიერი პრედიქტორია. მაგალითად, ბარიატრიულ პაციენტებში პოსტოპერაციულად არაკეთილსასურველი რესპირატორული მოვლენების სიხშირე შეიძლება 100%-მდეც იყოს (Overdyk et al., 2007).

როგორც წესი, უშუალოდ პოსტოპერაციულ პერიოდში და ანესთეზიის შემდგომ მოვლის განყოფილებაში, პაციენტის ვენტილაციის ფუნქციონირება ინტენსიურად კონტროლდება და რესპირატორულ დეპრესიის დროს შეიძლება ნაადრევად ჩატარდეს მკურნალობა ისეთი ინტერვენციებით, როგორებიცაა ვერბალური სტიმულაცია, ჟანგბადით თერაპია და სასუნთქი

გზების დადებითი წნევა (მაგ., CPAP). ხანდახან, ღრმა რესპირატორული დეპრესია მკურნალობას საჭიროებს, შერჩევითი ანტაგონისტის შეყვანის (მაგ., ნალოქსონის ან ფლუმაზენილის) და/ან დეპრესანტი აგენტის შემდგომი დოზების შემცირების გზით. მიუხედავად იმისა, რომ ამ მიდგომამ შეიძლება რესპირატორული ფუნქცია გააუმჯობესოს, სედაცია და/ან ანალგეზია არაოპტიმალური იქნება. თუკი პოსტოპერაციული სუნთქვის მხარდასაჭერად ხელმისაწვდომი იქნებოდა უსაფრთხო და ეფექტური რესპირატორული მასტიმულირებელი პრეპარატი, სავარაუდოა, რომ ზოგიერთ პაციენტში ტკივილის კონტროლი გაუმჯობესდებოდა, ვინაიდან ანალგეზიის გამოყენება შესაძლებელი იქნებოდა ოპიოიდის ტიტრირების საბოლოო წერტილის, და არა მის მიერ გამოწვეული რესპირატორული დეპრესიის სიდიდის სახით.

იმ პაციენტებში, რომლებიც ოპერაციის შემდეგ ინტუბირებულნი რჩებიან (მაგ., პროცედურები ღია გულზე), მექანიკური ვენტილაცია მწვავე პოსტოპერაციულ რესპირატორულ დეპრესიას აგვაცილებს თავიდან, მაგრამ იგი ქმნის მექანიკური ვენტილაციისა და შემდგომი ექსტუბაციის საჭიროებას და მთლიანობაში ფილტვის გართულებებს ზრდის. ადრეული გამორთვა ხელოვნური ვენტილაციიდან და ექსტუბაცია პოსტოპერაციული ავადობისა და სიკვდილიანობის დაქვეითებას უკავშირდება, თუმცა, ყველა პაციენტს არ შეუძლია ვენტილატორიდან წარმატებით მოცილება და ექსტუბაციის შემდეგ ადექვატური ვენტილაციის შენარჩუნება, რაც კლინიკურ გარემოებას აუარესებს და სასწრაფო რეაგირებას საჭიროებს, ხელახალი ინტუბაციის ჩათვლით. ამ სცენარში, სავარაუდოდ, ვენტილაციის მასტიმულირებელი პრეპარატით ვენტილაციის მხარდაჭერა, პაციენტისთვის მნიშვნელოვან სარგებელს უზრუნველყოფს და პაციენტის დაკვირვების პალატაში დაბრუნებას დააჩქარებს.

პაციენტები, რომლებიც პალატაში იმყოფებიან რუტინული პოსტოპერაციული მოვლის მიზნით, პოსტოპერაციულად, 1-დან მე-5 დღემდე ოპიოიდებით გამოწვეული რესპირატორული დეპრესიის ყველაზე დიდი რისკის ქვეშ იმყოფებიან (Overdyk et al., 2007; Reeder et al., 1992a,b; Taylor et. ალ., 2005). ამ სიტუაციაში, როგორც წესი, სუნთქვის მონიტორინგი შეზღუდულია. პროგრესირებადი და, საბოლოო ჯამში, სიცოცხლისთვის საშიში რესპირატორული მოვლენები შეიძლება ამოუცნობი დარჩეს, სანამ მნიშვნელოვანი ავადობა ან სიკვდილიანობა არ დადგება. ამრიგად, ანესთეზიის შემდგომ მოვლის განყოფილების მიღმა რესპირატორული სტიმულატორის გამოყენებაა საჭირო. ამ მოთხოვნას შეიძლება აკმაყოფილებდეს პრეპარატი, რომელიც ფორმულირებულია როგორც: (1) ინტრავენური, ასევე პერორალური პრეპარატი, ან (2) ხანგრძლივი მოქმედების ინტრავენური პროდუქტი. კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი რისკის ფაქტორი, რომლის პრევალენტობაც იზრდება, პოსტოპერაციულად პაციენტში ძილში დარღვეული სუნთქვის დარღვევის თანმხლები დაავადებაა (Vasu et al., 2012). სამწუხაროდ, ძილში სუნთქვის მქონე პაციენტთა უმრავლესობა დიაგნოზის გარეშე რჩება და ოპიოიდები და სხვა რესპირატორული დეპრესანტები ამ მდგომარეობას კიდევ უფრო ამძაფრებენ (Yue and Guilleminault, 2010; Zutler and Holty, 2011). გარდა ამისა, ანალგეტიკების სახით ოპიოიდებს შეიძლება გაზრდილი ეფექტურობა ჰქონდეთ, ძილის აპნოეს გამო ღამის ჰიპოქსემიის მქონე პედიატრიულ და ზრდასრულ პაციენტებში (Brown et al., 2006; Doufas et al., 2013). აგრეთვე, ეს იწვევს რესპირატორული დეპრესანტების ეფექტურობის ზრდას (Waters et al., 2002), რაც მიზეზისა და შედეგის მანკიერ წრეს ქმნის. პერიოპერაციულად ძილში დარღვეული სუნთქვის მნიშვნელობა გვკარნახობს, რომ სუნთქვის სტიმულატორად გამოსაყენებლად შემუშავებული ნებისმიერი წამალი ეფექტური უნდა იყოს ძილში დარღვეული სუნთქვისთვისაც ან, როგორც მინიმუმ, არ უნდა ართულებდეს დაავადებას.

ამ მიმოხილვის მიზანია, წამლების ამჟამინდელი ფარმაცევტული არსენალი განიხილოს, რომლებიც ადამიანებში რესპირატორულ სტიმულატორებად გამოსაყენებლადაა ლიცენზირებული, და რომლებიც პოსტოპერაციულ პერიოდში მედიკამენტებით გამოწვეული რესპირატორული დეპრესიის შესაქცევად შეიძლება იქნას გამოყენებული. ამჟამად, ისინი იზღუდება დოქსაპრამით (გლობალურად) და ალმიტრინით (შერჩეული ქვეყნები). ითვლება, რომ ორივე წამალი ზრდის წუთმოცულობას, ძირითადად, კაროტიდულ სხეულებში კალიუმის არხების ინჰიბირების გზით. ამრიგად, ჩვენ საძილე არტერიების ქემორეცეპციაში კალიუმის არხების როლის მოკლე აღწერით და ამ წამლების ამ მოლეკულურ სამიზნეზე ზემოქმედებით დავიწყებთ. შემდეგ ჩვენ დოქსაპრამის და ალმიტრინის გამოყენებას და მათი, როგორც ქიმიოთერაპიული საშუალებების შეზღუდვებს განვიხილავთ. აგრეთვე, ჩვენ მოკლედ მიმოვიხილავთ ახალ ქიმიურ ერთეულებს (AMPAkines და GAL-021), რომლებიც ახლახან 1-ლი ფაზის კლინიკურ კვლევებში შეფასდა და რომლის თავდაპირველი რეგისტრაცია მარეგულირებელ ორგანოებში, სავარაუდოდ, პოსტოპერაციულ გარემოში რესპირატორული სტიმულატორი იქნება.

2. ამჟამინდელი წამლების ეფექტები კაროტიდულ სხეულებზე

დოქსაპრამი და ალმიტრინი საძილე არტერიებების დონეზე მოქმედებით სუნთქვას ასტიმულირებენ. საძილე სინუსის ნერვის გადაკვეთა ყველა შემოწმებულ დოზით ალმიტრინისა და ნორმალური კლინიკური დოზებით დოქსაპრამის ვენტილაციურ ეფექტებს ბლოკავს (de Backer et al., 1983; De Backer et al., 1985; Laubie and Schmitt, 1980; Mitchell and Herbert, 1975; Nishino et al., 1982). უფრო მაღალი დოზებით დოქსაპრამის გამოყენებისას, საძილე და აორტის დენერვაციის მქონე ცხოველებში ნარჩენი ვენტილაციის სტიმულაცია გრძელდება, რაც სავარაუდოდ, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მოქმედების დამატებითი ადგილის არსებობაზე მიუთითებს (CNS) (Mitchell and Herbert, 1975; Wilkinson et al., 2010).

მიიჩნევა, რომ ორივე პრეპარატი საძილე სინუსის ნერვის აქტივობას ზრდის, იმ მექანიზმის არჩევით,

რომელიც ენდოგენური ჰიპოქსიის შეგრძნებას, კერძოდ, გლომუსის უჯრედებზე კალიუმის არხების დათრგუნვას უწყობს ხელს. ამ მექანიზმის დეტალური აღწერა შეგიძლიათ სხვაგან ნახოთ (Buckler, 2007; Peers et al., 2010). მოკლედ, ჰიპოქსია I ტიპის გლომუსის უჯრედებზე K+ არხებს აინჰიბირებს, რაც უჯრედის მემბრანის დეპოლარიზაციას და პოტენციალ-დამოკიდებული Ca2+ არხებით Ca2+-ის შემოდინებას იწვევს. კალციუმის შემოდინება ამგზნები ნეიროტრანსმიტერების (მაგ., ATP და აცეტილქოლინის) ეგზოციტოზს გაუშვებს, რომლებიც, თავის მხრივ, ახლომდებარე საძილე სინუსის ნერვის აფერენტულ ტერმინალებზე მოქმედების პოტენციალს წარმოქმნიან. ჟანგბადისადმი მგრძნობიარე უამრავი K+ არხიდან, რომლებიც არსებობს, ადამიანის გლომუსის უჯრედებზე ექსპრესირებული პირველადი ტიპები პოტენციალ-დამოკიდებული და Ca2+ გააქტიურებული არხი (IKCa, ასევე ცნობილი როგორც BK) და ფონური გაჟონვის არხია (TWIK-თან დაკავშირებული მჟავას მგრძნობიარე K+ არხი; TASK) (Fagerlund et al., 2010; Mkrtchian et al., 2012). BK არხების მთავარი ფუნქცია სამოქმედო პოტენციალის რეპოლარიზაციაში კონტრიბუციაა (Sah, 1996). ამრიგად, ამ არხის წამლით გამოწვეული ინჰიბირება მოქმედების პოტენციალის სიხშირეს ზრდის. TASK არხები გარე გაჟონვის დენებია, რომლებიც მემბრანის მოსვენებით პოტენციალს ინარჩუნებენ (Mathie and Veale, 2007). ამ არხების დათრგუნვა უჯრედის აგზნებადობას ზრდის.

დოქსაპრამის BK არხებზე ეფექტი, თავდაპირველად, ახალშობილი ვირთხის იზოლირებული გლომუსის უჯრედების გამოყენებით შეფასდა (Peers, 1991). ამ კვლევაში დოქსაპრამი BK დენს შექცევადად აფერხებდა (IC50 5 μM). მოგვიანებით ჩატარებულ კვლევაში, კურდღლის იზოლირებული საძილე არტერიებების გამოყენებით, BK და TASK არხის გამხსნელებმა საძილე სინუსის ნერვულ აქტივობაზე დოქსაპრამის მოქმედება დაბლოკეს, რაც გვამცნობს, რომ TASK არხის დათრგუნვა დოქსაპრამის ვენტილაციის ეფექტებს ასევე უწყობს ხელს (Takahashi et al., 2005). მართლაც, დოქსაპრამი ვირთხის კლონირებული TASK არხების მეშვეობით დენს აფერხებს, რომლებიც კვერცხუჯრედებში ექსპრესირდება (IC50 400 ნმ TASK-1 ქვეტიპისთვის) (Cotten et al., 2006). იმის გათვალისწინებით, რომ დოქსაპრამის თერაპიული პლაზმური კონცენტრაცია 4-5 μM რიგისაა (იხ., ქვემოთ), ეს კვლევები გვამცნობს, რომ დოქსაპრამს შეუძლია ვენტილაციური იმპულსის გაზრდა, TASK არხების და ნაკლებად, BK არხის დათრგუნვის გზით.

მოხსენებულია ვირთხის 1-ლი ტიპის გლომუსის იზოლირებული უჯრედებში იონურ ნაკადებზე ალმიტრინის ზემოქმედება (Lopez-Lopez et al, 1998; Peers and O'Donnell, 1990). ალმიტრინი BK დენებს თრგუნავს (IC50 200 ნმ), ძაბვაზე დამოკიდებული K+, Na+ ან კალციუმის დენების შეცვლის გარეშე. ჩვენი ინფორმაციით, TASK არხებზე ალმიტრინის ეფექტი გამოცდილი არაა.

3. დოსაპრამი

3.1. ზოგადი გამოყენება

პირველად, 1960-იან წლებში დოქსაპრამი იდენტიფიცირებული იყო, როგორც ანალეფსიური აგენტი, ვენტილაციის მასტიმულირებელი თვისებებით (Ward and Franko, 1962) და 40 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში კლინიკურად გამოიყენებოდა. ბოლო წლებში, დოქსაპრამის გამოყენება მნიშვნელოვნად შემცირდა, მისი გვერდითი ეფექტების პროფილის გამო, რომელიც ჰიპერტენზიას, ანქსიოგენეზს და ქოშინს მოიცავს (იხ.. ქვემოთ). დოქსაპრამი (Dopram®) ადამიანში გამოყენებისთვის ჯერ კიდევ ლიცენზირებულია სამი ძირითადი მითითებით (დოპრამის შეფუთვაში არსებული ჩანართის მიხედვით, FDA.gov, 2013): (1) სუნთქვის სტიმულირებისთვის პოსტოპერაციულ პაციენტში და ანესთეზიის შემდგომ წამლებით გამოწვეული რესპირატორული დეპრესიის ან აპნოეს მქონე პაციენტებში, (2) წამლის ჭარბი დოზირების გამო რესპირატორული და ცენტრალური ნერვული სისტემის დეპრესიის მქონე პაციენტებში, სუნთქვის სტიმულირების, აღგზნების დაჩქარებისა და სასუნთქი გზების დამცავი რეფლექსების დაბრუნებისთვის და (3) სუნთქვის სტიმულირებისთვის ფილტვის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებში, მწვავე რესპირატორული უკმარისობით. ასევე, დოქსაპრამი დანიშნულების მიღმაც გამოიყენება, მოზრდილებში პოსტოპერაციული კანკალის (Singh et al., 1993), თუმცა, ეს ეფექტი შეიძლება მინიმალური იყოს (Komatsu et al., 2005) და დღენაკლულ ახალშობილებში აპნოეს შესამცირებლად (Bairam et al., 1992).

ვეტერინარულ მედიცინაში დოქსაპრამი ლიცენზირებულია ძაღლებში, კატებსა და ცხენებში (Dopram-V®, Respiram®), ასევე, ლიცენზიის მიღმა, სხვა სახეობებში გამოყენებისთვის. დოქსაპრამი ცხოველებში ძირითადად სუნთქვის სტიმულირებისა და ზოგადი ანესთეზიის შემდეგ გაღვიძების დაჩქარების მიზნით, ხორხის დამბლის დიაგნოსტიკისა და საკეისრო კვეთის ან დისტოკიის შემდეგ, ახალშობილებში სუნთქვის დაწყებისა და სტიმულირებისთვის გამოიყენება. თუმცა, როგორც ადამიანურ, ისე ვეტერინარულ მედიცინაში, ანესთეზიდან გამოსვლის დასაჩქარებლად ანალეფტიკის საჭიროება მნიშვნელოვნად შემცირდა, ხანმოკლე მოქმედების საანესთეზიო საშუალებების (მაგ., სევოფლურანი და პროპოფოლი) დანერგვის გამო.

3.2.1. ზემოქმედება ვენტილაციაზე სუბიექტებში, რომლებსაც ადრე წამალი არ მიუღიათ

დოქსაპრამი იწვევს სუნთქვის სტიმულაციას, რაც სახეობების ფართო სპექტრში გაზრდილი წუთმოცულობით (VE) დასტურდება (Bairam et al., 1990; Bleul et al., 2010; Bleul and Bylang, 2012; Burki, 1984; Calverley et al. , 1983; Forster et al., 1976; Gregoretti and Pleuvry, 1977; Khanna and Pleuvry, 1978; Murphy et al., 2010; Wilkinson et al., 2010). ძირითადად, VE-ის მატება სასუნთქი მოცულობის (VT) ზრდითაა განპირობებული, რომელსაც სუნთქვის სიხშირეზე (RR) მცირე გავლენა აქვს, თუმცა, რამდენიმე

კვლევა ორივეს ზრდას აღნიშნავს. ადამიანებში VE-ის გაზრდისთვის სისხლში დოქსაპრამის ეფექტური კონცენტრაცია 1,5–2 მკგ/მლ ან 4–5 მკმ-ია (Calverley et al., 1983). ეს ვირთხების მსგავსია (Galleon Pharmaceuticals, გამოუქვეყნებელი მონაცემები) და სავარაუდოდ, სხვადასხვა სახეობებშიც ინახება. ძირითადი მეტაბოლიტი, კეტო-დოქსაპრამი, აგრეთვე ვენტილაციის სტიმულატორია, თუმცა, უფრო დაბალი ეფექტურობით, ძირითად ნაერთთან შედარებით (Bairam et al., 1990).

3.2.2. ეფექტი წამლით გამოწვეულ ჰიპოვენტილაციაზე

პერიოოპერაციულ გარემოში გამოყენებული წამლების მრავალი კლასი ალვეოლურ ჰიპოვენტილაციას იწვევს. დოქსაპრამს შეუძლია ვენტილაციის ნორმალიზება, ვენტილაციის გაზრდის გზით (ანუ CO2 პასუხის მრუდის მარცხნივ გადაადგილებით) (Ramamurthy et al., 1975; Randall et al., 1989) და CO2-ის გაზრდით (ანუ CO2 პასუხის მრუდის დახრილობის გაზრდით) და ჰიპოქსიური (Lugliani et al., 1979) ქემოსენსიტიურობით. სანამ პაციენტს ქემორეცეპტორების სტიმულაციაზე რეაგირება შეუძლია, დოქსაპრამს უნდა შეეძლოს VE-ის გაზრდა, წამლების უმეტესობასთან ერთად. სიტუაციები, როდესაც პაციენტს შეიძლება რეაქცია არ ჰქონდეს, მოიცავს ცნს-ის მძიმე დეპრესიას (მაგ., გახანგრძლივებული ჰიპოქსიის, წამლის დიდი დოზით გადაჭარბების ან ტვინის ღეროს დაზიანების გამო), ან სასუნთქი კუნთების აქტივობის გაზრდის შეუძლებლობას (მაგ., მიორელაქსანტების ან ნეირომუსკულური დარღვევების არსებობისას).

წამლების კლასი, რომელიც სიცოცხლისთვის საშიშ რესპირატორულ დეპრესიას ყველაზე ხშირად უკავშირდება, ოპიოიდებია. დოქსაპრამი სხვადასხვა სახეობებში ოპიოიდებით გამოწვეულ ჰიპოვენტილაციის სიდიდეს ამცირებს (Franko and Ward, 1971; Gasser, 1977; Golder et al., 2012c; Gregoretti and Pleuvry, 1977; Hillidge, 1976; Khanna and Pleuvry, 1978; Ramamurthy et al., 1975) (სურ. 1). ნალოქსონი, ოპიოიდური რეცეპტორების შერჩევითი ანტაგონისტი, ახდენს ოპიოიდებით გამოწვეული რესპირატორული დეპრესიის შექცევას, მაგრამ, აგრეთვე, ანალგეზიასაც ხსნის, რაც ოპერაციის შემდგომ ქმნის კლინიკურ პრობლემას. დოქსაპრამი რეცეპტორებთან არ ურთიერთქმედებს ოპიოიდურ და ამიტომ, ანალგეზია ნარჩუნდება.

3.2.3. ძილში სუნთქვის დარღვევაზე ზემოქმედება

ოპიოიდები და სხვა რესპირატორული დეპრესანტები პერიოოპერაციულ პერიოდში ადრე არსებულ SDB-ს აძლიერებენ (Vasu et al., 2012). დოქსაპრამის ეფექტი ძილის ობსტრუქციული აპნოეს (OSA) სიმძიმეზე ოთხი სუბიექტის მონაწილეობით მცირე კვლევაში შეფასდა (Suratt et al., 1986). დოქსაპრამმა ოქსიჰემოგლობინის დესატურაციის მოვლენების ხანგრძლივობა და სიმძიმე შეამცირა, დესატურაციების რაოდენობაზე ან NREM და REM ძილში გატარებულ დროზე არ იმოქმედა. სამწუხაროდ, დოქსაპრამმა არტერიული წნევაც გაზარდა, რაც არასასურველია ისეთი ცნობილი დაავადებების მქონე პაციენტებში, რომლებიც ჰიპერტენზიასიწვევენ. მიუხედავად იმისა, რომ ამონარჩევის მცირე ზომა ამ კვლევის შედეგებს ამცირებს, მონაცემები გვამცნობენ, რომ სუნთქვის აქტივობის ქიმიურად გაზრდა, სავარაუდოდ, პერიფერიული ქემორეცეპტორების მეშვეობით, პერიოოპერაციულ გარემოში ძილში სუნთქვის დარღვევის (SDB) მკურნალობისთვის რაციონალური მიდგომაა.

3.3. გვერდითი ეფექტის პროფილი და ტოქსიკურობა

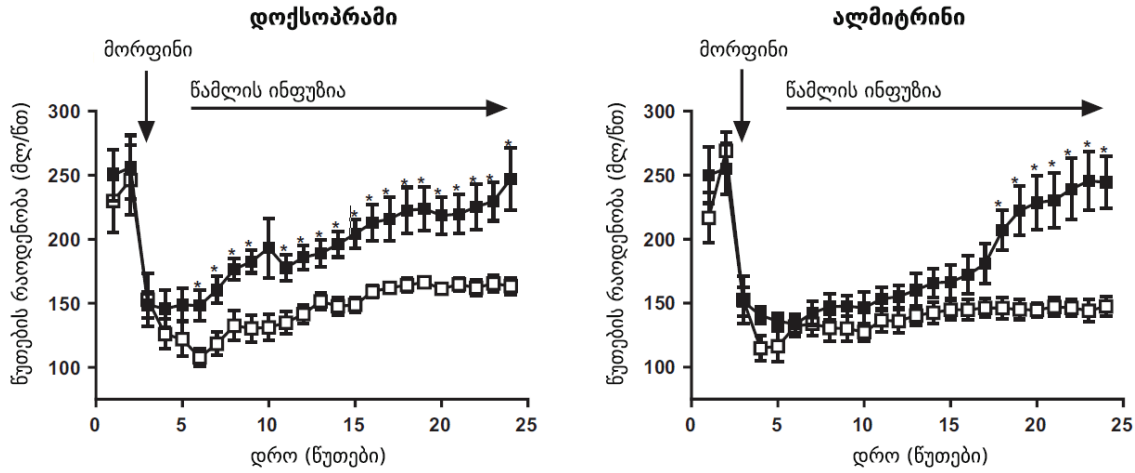
დღესდღეობით დოქსაპრამის უფრო ფართო გამოყენების უპირველესი შეზღუდვა მისი ანალეფსიური ეფექტია. ადრე ეს თვისება სასურველი იყო და ანესთეზიისგან გამოჯანმრთელების დასაჩქარებლად გამოიყენებოდა. ხანმოკლე მოქმედების საანესთეზიო საშუალებების გამოყენებასთან ერთად, სტიმულატორების საჭიროება შემცირდა და დოქსაპრამის ანალეფსიური თვისებები უფრო აშკარა გახდა.

დოქსაპრამი პანიკას იწვევს, და პანიკური აშლილობის მქონე პაციენტები დოქსაპრამის მიმართ მომატებულ მგრძნობელობას ავლენენ (Abelson et al., 1996a,b). პანიკურ დარღვევებსა და აღგზნების მკვეთრ მატებას შეუძლია ჰიპერვენტილაცია გამოიწვიოს (ნარდი და სხვ., 2009). ამ დამოკიდებულებას შეუძლია ახსნას, დოქსაპრამის შეყვანის შემდეგ თუ რატომ გრძელდება ნარჩენი ვენტილაციის სტიმულაცია, კაროტიდული დენერვაციის/აბლაციის მქონე ცხოველებსა და ადამიანებში.

დოქსაპრამის პრესორული ეფექტები მისი გამოყენების პირველივე დღიდანაა აღიარებული. ადამიანებსა და ძაღლებში, პრესორული ეფექტი ნორმოტონულ ადამიანებში აღწერილია, როგორც „უმნიშვნელო“, არტერიული წნევის და გულის გამომუშავების უფრო მეტად მდგრადი მატებით, რომელიც ჰიპოტენზიურ პირებშია დაფიქსირებული (Kim et al., 1971; Stephen and Talton, 1964). მექანიზმი, რომლითაც დოქსაპრამი არტერიულ წნევას ზრდის, უცნობია, მაგრამ შეიძლება შეყვანისას მოცირკულირე კატექოლამინების დონის მატებას უკავშირდებოდეს (Abelson et al., 1996b). დოქსაპრამი მრავალ სახეობაში ზრდის გულისცემას (Gay et al., 1978; Jensen and Klemm, 1967; Wernette et al., 1986). გულის რიტმზე ზემოქმედება ნაკლებად თანმიმდევრულია (Huffington and Craythorne, 1966; Stephen and Talton, 1966). დოქსაპრამი დღენაკლული ახალშობილების ელექტროკარდიოგრამაზე QT ინტერვალს ახანგრძლივებს უცნობი მექანიზმით (Miyata et al., 2007). წამლით გამოწვეული QT ინტერვალის გახანგრძლივებას შეიძლება პოტენციურად ფატალური არითმიებით მოჰყვეს, როგორიცაა Torsade de pointes.

3.4. დოქსაპრამის სტერეო-სელექტიური მოქმედება

დოქსაპრამი რასემიური ნივთიერებაა და არსებობს როგორც დადებითი (+) და უარყოფითი () ენანტიომერების სახით რაცემატი. ლიტერატურაში არსებობს მნიშვნელოვანი პრეცედენტი იმისა, რომ ქირალური პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური თვისებები შეიძლება სტერეოელექტიური იყოს. ამ შემთხვევებში, სასურველი ფარმაკოლოგიური თვისებების მქონე ენანტიომერს



სურათი 1. დოქსაპრამის და ალმიტრინის ზემოქმედება გონზე მყოფ ვირთხებში მორფინით ინდუცირებულ რესპირატორულ დეპრესიაზე. წუთმოცულობა იზომებოდა მთელი სხეულის პლეტისმოგრაფიის გამოყენებით, მორფინის (10 მგ/კგ IV) ბოლუსის და დოქსაპრამის (1.0 მგ/კგ/წთ IV) და ალმიტრინის (0.03 მგ/კგ/წთ) ინფუზიის წინ და შემდეგ. მორფინმა წუთმოცულობა საწყის მნიშვნელობებიდან დაახლოებით 40-50%-ით შემცირდა. დოქსაპრამის და ალმიტრინის შემდგომმა ინფუზიამ წუთმოცულობა მნიშვნელოვნად გაზარდა, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. გრაფიკები მოდიფიცირებულია პლაკატების ფორმატში ადრე წარმოდგენილიდან (Golder et al., 2012c; Gruber et al., 2011).

*საკონტროლოსგან განსხვავებული, $p < 0.05$. მნიშვნელობები არის საშუალო ± SEM.

ეუტომერი ეწოდება, ხოლო ენანტიომერს, რომელსაც ასეთი თვისებები არ აქვს, დისტომერი ეწოდება. ჩვენ ვივარაუდეთ, რომ დოქსაპრამის რესპირატორული მასტიმულირებელი თვისებები სტერეოსელექტიური იქნებოდა და დოქსაპრამი ქირალურად გამოყოფით მის (+) ენაანტიომერად (GAL-054) და () ენანტიომერად (GAL-053) შეიძლება შეფასდეს. პრეკლინიკურად ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ (+) ენაანტიომერი, GAL-054, და არა ( ) ენანტიომერი, GAL-053, ინტრავენურად შეყვანისას წუთმოცულობას დოზადამოკიდებულად ზრდიდა, ვირთხებსა და ცინომოლგუს მაიმუნებში ინტრავენურად შეყვანისას (Golder et al., 2012a,b,c). გარდა ამისა, აგზნებისა და კრუნჩხვების მავნე გვერდითი ეფექტები GAL-053-ით შემოიფარგლებოდა. ვირთხებსა და მაიმუნებში, რომლებიც GAL-054-ს იღებდნენ, მინიმალური ქცევითი ცვლილებები დაფიქსირდა. ამრიგად, GAL-054 ეუტომერია, ხოლო GAL-053 - დოქსაპრამის დისტომერი. სამწუხაროდ, გონზე მყოფ ვირთხებში GAL-054-მა არტერიული წნევა საწყის მაჩვენებლებთან შეადრებით დაახლოებით 15-20%-ით გაზარდა, იმ დოზებით, რომლებიც ზომიერად რესპირატორულად მასტიმულირებელი იყო. ეს ეფექტი დადასტურდა 1-ლი ფაზის კლინიკურ კვლევაშიც, რომელიც ჯანმრთელ მოხალისეებში GAL-054-ის ეფექტებს აფასებდა (Galleon Pharmaceuticals, გამოუქვეყნებელი მონაცემები). ამრიგად, დოქსაპრამის ვენტილაციის მასტიმულირებელი და პრესორული ეფექტები რაცემატის ენანტიომერული გამოყოფისგან არ შეიძლება განცალკევდეს.

4. ალმიტრინი

4.1. ზოგადი გამოყენება

ალმიტრინის ბისმესილატი 1970-იან წლებში, რესპირატორული სტიმულატორის სახით შეიქმნა და მისი პირველი კომერციალიზაცია 1984 წელს მოხდა, როდესაც იგი ბაზარზე გამოვიდა პროდუქტის სახელით VectarionTM (Tweney and Howard, 1987). წარსულში ალმიტრინი პერიოპერაციულ გარემოში ინტრავენურად გამოიყენებოდა იმ ჩვენებებით, რომლებიც დოქსაპრამის მსგავსია, თუმცა არა ანალეფსიური აგენტის სახით. დღესდღეობით, თუმცა შემცირებული სიხშირით, ალმიტრინი ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) მართვაში ქრონიკულად გამოიყენება (Howard, 1984; Smith et al., 1987; Tweney, 1987; Tweney and Howard, 1987).

შეერთებულ შტატებში ალმიტრინი არასოდეს ყოფილა გამოყენებისთვის ლიცენზირებული. ევროკავშირში ხელმისაწვდომობა იზღუდება საფრანგეთით, პოლონეთითა და პორტუგალიით, სადაც მისი ძირითადი ჩვენება ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში ოქსიგენაციის გაუმჯობესებაა. ევროპის წამლის სააგენტომ ალმიტრინის მიმოხილვა დაიწყო, რომელიც არასასურველ გვერდით მოვლენებს უკავშირდება, წონის კლებისა და პერიფერიული ნეიროპათიების ჩათვლით.

4.2. გავლენა სუნთქვაზე

4.2.1. ეფექტი ვენტილაციაზე

მრავალ სახეობაში ალმიტრინი ზრდის VE-ს, VT და/ან RR-ის გაზრდით (Dhillon and Barer, 1982; Flandrois and Guerin, 1980; MacLeod et al., 1983; O'Halloran et al., 1996; Saupe et al., 1992 წ. Weese-Mayer et al., 1986, 1988). ასევე, ალმიტრინი ეფექტურია ოპიოიდებით მოწამვლისას (ნახ. 1) (Gruber et al., 2011). როგორც ზემოთ განვიხილეთ, სუნთქვაზე ალმიტრინის ზემოქმედება მხოლოდ პერიფერიული ქემორეცეპტორების სტიმულირებითაა განპირობებული. ალმიტრინის მხოლოდ ერთი მეტაბოლიტია აქტიური, მაგრამ მისი, როგორც რესპირატორული სტიმულატორის ძალა ძირითად ნაერთზე 5-ჯერ ნაკლებია (Campbell et al., 1983).

ალმიტრინი ვენტილაციის პოსტოპერაციულ მაჩვენებლებს აუმჯობესებს, არტერიული წნევის ზომიერი დაქვეითებით, თუმცა გულისცემის სიხშირის ან გულის განდევნის ცვლილების გარეშე (Laxenaire et al., 1986; Parotte et al., 1980), რაც დოქსაპრამის პრესორული ეფექტებისგან განსხვავდება. ალმიტრინის პირველადი გამოყენება COPD-ის მქონე ადამიანებში რესპირატორული სტიმულირებაა. პლაცებოს კონტროლთან შედარებით, COPD-ის მქონე პაციენტებში ალმიტრინი ვენტილაციას ზრდის, მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს სისხლში გაზებს და ამცირებს ინტუბაციის სიხშირეს (Lambropoulos et al., 1986).

4.2.2. გავლენა სუნთქვის კონტროლზე ქვემასტიმულირებელი დოზის დროს

დოზებით, რომლებიც VE-ს არ ზრდიან, ალმიტრინს კვლავ შეუძლია სუნთქვის კონტროლი შეცვალოს. ეს საუკეთესოდაა ილუსტრირებული კვლევაში, სადაც ჯანმრთელ მოხალისეებში ფასდებოდა ჰიპოქსიური და ჰიპერკაპნიკური მგრძნობელობის ეფექტი, ალმიტრინის დოზის თანდათან გაზრდით (Stanley et al., 1983). ოთახის ჰაერზე ალმიტრინი დოზადამოკიდებულად ზრდიდა ჰიპოქსიური (>50 ნგ/მლ) და ჰიპერკაპნიკური (>200 ნგ/მლ) ვენტილაციის რეაქციების დახრილობას, VE-ის გაზრდის გარეშე. ავტორებმა აგრეთვე აღნიშნეს, რომ ქემომგრძნობელობაზე ალმიტრინის ზემოქმედება შენარჩუნებული იყო, პლაზმაში პრეპარატის ზღვრულ დონეზე ნაკლები დონის მიუხედავად. ოთახის ჰაერზე VE-ის მცირე მატება (11% საბაზისო მაჩვენებლის ზემოთ) მხოლოდ მაშინ დაფიქსირდა, როდესაც ალმიტრინის პლაზმური კონცენტრაცია დაახლოებით 250 ნგ/მლ-ს აღემატებოდა. საძილე არტერიების სტიმულატორის უნარი, ნორმოქსიის პირობებში, ქემომგრძნობელობა VE-ს თანმხლები ზრდის გარეშე გაზარდოს, შეიძლება ნორმოქსიურ პირობებში VE-ის მოდულაციაში საძილე არტერიების შეზღუდულ როლს ასახავდეს. ამრიგად, ამ სცენარში საძილე არტერიების სიგნალიზაციის გაძლიერება შეიძლება მხოლოდ მაშინ გამოვლინდეს, როდესაც ინდივიდი ჰიპოქსიას და/ან ჰიპერკაპნიას ექვემდებარება. ქემომგრძნობელობაზე ალმიტრინის მუდმივი მოქმედება, პლაზმაში დონის დაქვეითების მიუხედავად, შესაძლოა პერიფერიულ ქემორეცეპტორებში აქტიური მეტაბოლიტის ან პრეპარატის ქსოვილის მიერ შებოჭვით იყოს განპირობებული.

4.2.3. ძილში სუნთქვის დარღვევაზე ეფექტი

ალმიტრინის ეფექტი ადამიანებში ძილში სუნთქვის დარღვევაზე ორაზროვანი შედეგებით შეფასდა (Hackett et al., 1987; Mangin et al., 1983). საძილე არტერიების სტიმულაციას სუნთქვის სტაბილიზაცია და ძილის დროს აპნოეს მოვლენების შემცირება შეუძლია, წუთმოცულობის გაზრდით, რითაც მარყუჟის მატება შემცირდება (Dempsey et al., 2012). მარყუჟის მატება საინჟინრო ტერმინია, რომელიც დარღვევების მიმართ ცვლადი სისტემის მგრძნობელობას აღწერს. მარყუჟის მატება მოიცავს კონტროლერის მომატებას (ანუ ქემორეცეპტორებს) და მცენარის ზრდას (ანუ სისხლში აირის რეაქციას ვენტილაციის ცვლილებაზე). ალმიტრინი ცხოველურ მოდელში შეფასდა, სადაც გაზომილ იქნა ვენტილაციის სტაბილურობაზე მარყუჟის მატების გავლენა (Nakayama, 2002). ალმიტრინი, ვენტილაციის სტიმულირებით, ამცირებს მცენარის მატებას და შეუძლია დაიცვას ვენტილატორით გამოწვეული ცენტრალური აპნოეებისა და ჰიპოპნოეებისგან. ამ სტაბილიზირებულ ზემოქმედებას ალმიტრინის ეფექტი ჰიპოქსიურ ქემომგრძნობელობაზე ეწინააღმდეგება (ანუ კონტროლერის მომატება). ამგვარად, ალმიტრინს შეუძლია გაზარდოს კონტროლერის მომატება, რაც აუარესებს ძილში სუნთქვის დარღვევას. ალმიტრინის წმინდა ეფექტი ძილში სუნთქვის დარღვევაზე, სავარაუდოდ, დამოკიდებული იქნება შეყვანილ დოზასა და მოცემული პაციენტის ტიპზე.

4.2.4. ეფექტები ვენტილაცია-პერფუზიის ურთიერთთანაფარდობაზე

ალმიტრინს სასარგებლო ეფექტები აქვს ფილტვში აირების მიმოცვლაზე (გაზრდილი PaO2 და გაუმჯობესებული ვენტილაცია-პერფუზიის კოეფიციენტები - VA/VQ-ის შესატყვისობა), VE-ის მატების გარეშე (Barer et al., 1983; Hughes et al., 1983, 1986; Melot et al., 1989). ითვლება, რომ ამ ეფექტზე პასუხისმგებელი მექანიზმი გაძლიერებული ჰიპოქსიური ფილტვის ვაზოკონსტრიქციაა (HPV). ალმიტრინი COPD-ის მქონე პაციენტებში VA/VQ შესაბამისობას აუმჯობესებს და ზრდის ფილტვის სისხლძარღვთა რეზისტენტობას, ფილტვის სისხლძარღვთა ტონუსზე ზემოქმედების შესაბამისად (Melot et al., 1983a,b). ხშირად, HPV პერიოპერაციულად დეპრესირდება, ამიტომ, ძალიან სასურველი იქნება ამ პარამეტრისთვის ნებისმიერი ახალი პრეპარატი, რომელიც HPV-ის ნორმალიზებას ახდენს.

4.3. გვერდითი მოვლენები და ტოქსიკურობა

ალმიტრინს უფრო დაბალი თერაპიული და უფრო მაღალი ტოქსიკური დოზა აქვს, ვიდრე დოქსაპრამს (ალმიტრინი LD50 > 200 მგ/კგ თაგვებში, შდრ. დოქსაპრამი LD50 85 მგ/კგ თაგვებში). მწვავე პერიოდში, ალმიტრინი ზოგადად კარგად აიტანება და ადამიანებში უსაფრთხოა. გასაკვირი არაა, რომ სუნთქვის გაცნობიერება და ქოშინი ალმიტრინის მიღების შემდეგ ყველაზე გავრცელებული გვერდითი ეფექტებია (Marsac, 1986; Naeije et al., 1981). სხვა გვერდითი მოვლენები მოიცავდა თავის ტკივილს, დაღლილობას, უძილობას, სისუსტეს, აწითლებას, ოფლიანობას და პოზურ თავბრუსხვევას (Naeije et al., 1981; Sergysels et al., 1980). კუჭ-ნაწლავის გვერდითი მოვლენები მოიცავდა გულისრევას, დისკომფორტს მუცელში და დიარეას (MacLeod et al., 1983). გულ-სისხლძარღვთა პარამეტრებში მინიმალური ცვლილებებია, ფილტვის არტერიის წნევის ზომიერი ზრდის გარდა (Gluskowski et al., 1984, 1985; MacNee et al., 1986).

ქრონიკულად მიღებისას ალმიტრინი ნაკლებად აიტანება. მრავალწლიანმა კვლევებმა აჩვენა, რომ პაციენტებში, რომლებიც ალმიტრინს იღებდნენ, გამოვლინდა წონის მნიშვნელოვანი კლება (>15%), რაც, როგორც ჩანს, ანორექტული ხასიათისა იყო (Ansquer, 1985; Ansquer et al., 1985; Gherardi et al.,

1989). ალმიტრინის ქრონიკული (3 თვეზე მეტი ხნის განმავლობაში) მიღების ყველაზე მნიშვნელოვანი და თანმიმდევრული გვერდითი ეფექტი პერიფერიული ნეიროპათიაა (Allen, 1988; Allen and Prowse, 1989; Bouche et al., 1989; Gherardi et al., 1989; Suggett et al., 1985). შემდგომმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ამ პაციენტებს აქსონის დეგრადაცია და დიდი მიელინირებული ბოჭკოების სიმკვრივის დაქვეითება აღენიშნებოდათ. ცხოველებში მექანისტიკურმა კვლევებმა დეტრიაზინილის მეტაბოლიტი - 4,4-ფტორბენზჰიდრილპიპერაზინი გამოავლინა, რომ ალმიტრინის ძირითადი მეტაბოლიტი, რომელიც ადამიანებში წარმოიქმნება, გამოწვეული ნეიროპათიის სავარაუდო მიზეზია (Yamanaka et al., 1997). ამგვარად, ალმიტრინის გამოყენება ბევრ ქვეყანაში აღარაა რეკომენდირებული და მოხსნილია ან მარეგულირებელი განხილვის პროცესშია.

5. სუნთქვის სტიმულირებისთვის ახალი წამლების შემუშავება

მხოლოდ რამდენიმე ახალი თერაპიული აგენტი შეიქმნა, რომლებიც სუნთქვის კონტროლზეა ფოკუსირებული და წინა ათწლეულების განმავლობაში, კლინიკური გამოყენებისთვის კიდევ უფრო ნაკლები იქნა დამტკიცებული. ერთ-ერთი პრობლემა ადამიანებში პრეკლინიკური ეფექტურობის ცუდი ტრანსლირება იყო, როგორც ეს 5-HT1A და 5-HT4 რეცეპტორების აგონისტების, ბუსპირონისა და მოსაპრიდის შემთხვევაში მოხდა (Lotsch et al., 2005; Oertel et al., 2007). ეს შეიძლება შერჩეულ სამიზნეებს მეტად უკავშირდებოდეს და არ იყოს მღრღნელების, როგორც წამლებით გამოწვეული რესპირატორული დეპრესიის მოდელების, გამოყენებასთან კავშირში, AMPAkines-ისა და GAL-021-ის საწყისი წარმატებისა და ტრანსლირების გათვალისწინებით (იხ. ქვემოთ).

რესპირატორულ მოდულაციაში ახალი მოლეკულური ერთეულების სიმცირე იმას განაპირობებს, რომ ახალი თერაპიული პროდუქტების რეგისტრაციის გზისა და ეტალონები არაა, მოძველებულია ან მხოლოდ ერთი ფარმაკოლოგიური მექანიზმის მოქმედებით შემოიფარგლება. ამრიგად, კონცეფციის ადრეული კლინიკური მტკიცებულების კვლევის განსაზღვრის მეთოდები, მათ შორის, მნიშვნელოვანი საბოლოო წერტილების შერჩევა, თითოეული პოტენციური ჩვენებისთვის უნდა შემუშავდეს, რომელსაც ძლიერ უარყოფითი პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს, თერაპიული სარგებლით დაბალანსებული პოტენციალის მქონე აგენტების კარგი დადებითი პროგნოზირებადი მნიშვნელობით. საერთო ჯამში, ჯანდაცვის ორგანოებს, სამედიცინო ქვესპეციალისტებსა და წამლების შემქმნელებს დიდი ძალისხმევა დასჭირდებათ, თერაპიული ერთეულების ახალი მარკეტინგული დამტკიცებისა და პრაქტიკოსებისთვის ხელმისაწვდომობის გზის ჩამოსაყალიბებლად.

5.1. AMPA კინაზები

AMPAკინაზები ა-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლპროპიონის მჟავას (AMPA) რეცეპტორების მოდულატორებია და ისინი ფართოდ იქნა შესწავლილი სხვადასხვა ნეიროფსიქიატრიული დაავადებებისათვის, მათ შორის, შიზოფრენიისა და ეპილეფსიისთვის (Chang et al., 2012; Russo et al., 2012). წამლის ამ კლასის კვლევების უმრავლესობა ძირითადად ფოკუსირდებოდა კოგნიტურ გაუმჯობესებაზე(Hamlyn et al., 2009). გლუტამატი, რომელიც AMPA რეცეპტორების მეშვეობით მოქმედებს, რესპირატორული რიტმოგენეზის შესანარჩუნებლადაა აუცილებელი, რიტმის წარმოქმნის სავარაუდო ბირთვში - უკანა ტვინში არსებულ პრებოცინგერის კომპლექსში (Funk et al., 1993; Greer et al., 1991). ამრიგად, რესპირატორული დეპრესიის, განსაკუთრებით იმ ტიპის, რომელიც ძირითადად სუნთქვის სიხშირის შემცირებითაა გამოწვეული (მაგ., ოპიოიდებით გამოწვეული რესპირატორული დეპრესია), მკურნალობაში AMPAკინაზების გამოყენების საფუძველი ისაა, რომ AMPA რეცეპტორების დადებითი ალოსტერული მოდულატორები სუნთქვის რიტმს აძლიერებენ.

რესპირატორული სტიმულატორების სახით სხვადასხვა AMPAკინაზა (Cortex Pharmaceuticals, Inc.) პრეკლინიკურად და კლინიკურად შეფასდა. პოზიტიურმა AMPA ალოსტერულმა მოდულატორმა CX546 ვირთხებში ფენტანილითა და ფენობარბიტალით ვენტილაციის სუპრესიული ეფექტები შეცვალა (Ren et al., 2006). AMPA რეცეპტორის მეორე მოდულატორი - CX717, პრეკლინიკურადაა გამოცდილი და ასევე შეუძლია ფენტანილის, ალკოჰოლის და პენტობარბიტალის რესპირატორული დეპრესიული ეფექტების შეცვლა(Ren et al., 2009, 2012). CX717 აგრეთვე ახდენს ჰიპოგლოსალური მოტორული ნეირონების ოპიატური სუპრესიის შებრუნებას (Lorier et al., 2010). ახალგაზრდა ჯანმრთელ სუბიექტებში ალფენტანილის სამიზნე კონცენტრაციით 100 ნგ/მლ ინფუზიისას (ანუ ტკივილგამაყუჩებელი), პლაცებოსთან შედარებით, CX717-მა მოახდინა სუნთქვის სიხშირის შემცირების პრევენცია (Oertel et al., 2010). თუმცა, ამ კვლევაში ასევე არსებობდა ურთიერთქმედება ალფენტანილსა და CX717-ს შორის ვიზუალური ანალოგური სკალის პარამეტრის „დაღლილობის“ მიმართ, რომელშიც მონაწილეებმა, რომლებიც CX717-ს იღებდნენ, აღნიშნეს გაზრდილი დაღლილობა, პლაცებოთი კონტროლებთან შედარებით.

AMPAკინაზამ ადამიანებში მეხსიერება და ინფორმაციის დამუშავება გააუმჯობესა ჯანმრთელ მოხუცებსა (Wezenberg et al., 2007) და შიზოფრენიით დაავადებულ პირებში (Goff et al., 2008). ძილის დარღვევის მქონე ახალგაზრდა სუბიექტების რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა, ჯვარედინ კვლევაში, CX717 კოგნიტურ შესრულებას და სიფხიზლეს აძლიერებდა (Boyle et al., 2012). ნელი ძილი შემცირდა, ხოლო აღმდგენი ძილი გაუარესდა. ამგვარად, ახალი AMPAკინაზას მოლეკულების რესპირატორული მასტიმულირებელი

ეფექტები აგზნება-სიფხიზლის მდგომარეობასა და კოგნიტურ ფუნქციონირებაზე მასტიმულირებელ ნეიროფსიქიატრიულ ეფექტებს უკავშირდება. შესაძლებელია, რომ ამ ერთი მოლეკულის ორმაგი ეფექტი ნეიროფსიქიატრიულ და რესპირატორულ სისტემებზე ამ ნაერთების რესპირატორული სტიმულატორების სახით გამოყენებას შეზღუდავს.

5.2. GAL-021

აგენტები, რომლებიც პერიფერიული ქემორეცეპტორების დონეზე მწვავე ჰიპოქსიის და/ან ჰიპერკაპნიის ეფექტების მიმიკრიის გზით სუნთქვის მოთხოვნილებას აძლიერებენ, სუნთქვის კონტროლის დარღვევების სამკურნალო საშუალებების შემუშავების მიმართ რაციონალურ მიდგომას წარმოადგენენ, რაც ვენტილაციის სტიმულაციას მოუტანს სარგებელს. GAL-021 (Galleon Pharmaceuticals, Inc.) - BK არხის ბლოკატორი, ამჟამად ადრეულ კლინიკური კვლევების საგანია. GAL-021 ახალი ქიმიური ერთეულია, რომელიც ალმიტრინის სტრუქტურა-აქტივობის ურთიერთობისა და სტრუქტურა-ტოლერანტობის შეზღუდვების შესახებ ჩვენი გაგების საფუძველზეა შექმნილი. GAL-021 ფტორირებული პიპერაზინის რგოლს არ შეიცავს, რომელიც ვირთხებში დორსალური ფესვის განგლიების ლიპიდოზს იწვევს, რაც განაპირობებს პერიფერიულ ნეიროპათიასა და უკანა კიდურების დისფუნქციას (Yamanaka et al., 1997). პრეკლინიკურად,GAL-021 ფართოდ იყო პროფილირებული თაგვებში, ვირთხებში, ძაღლებსა და ცინომოლგუს მაიმუნებში. მოკლედ რომ ითქვას, GAL-021 ასტიმულირებს ვენტილაციას და ოპიატებით გამოწვეულ რესპირატორულ დეპრესიას აქვეითებს, თუმცა, არა მორფინის ანალგეზიას (Baby et al., 2012a; Golder et al., 2012d). აგრეთვე, GAL-021 ახდენს მედიკამენტებით გამოწვეული რესპირატორული დათრგუნვის შებრუნებას, რომელსაც იზოფლურანი, პროპოფოლი და მიდაზოლამი იწვევს (Galleon Pharmaceuticals, გამოუქვეყნებელი მონაცემები). ვენტილაციის სტიმულაციას თან ახლავს საძილე სინუსის ნერვის აფერენტული და დიაფრაგმის ნერვის ეფერენტული გაძლიერებული აქტივობა (Baby et al., 2012b). საძილე სინუსის ნერვის გადაკვეთა GAL-021-ით გამოწვეულ რესპირატორულ სტიმულაციას თითქმის მთლიანად აჩერებს (85%-ით შემცირება) (Baby et al., 2012b). ნარჩენი სტიმულაცია იბლოკებოდა, როდესაც, საძილე სინუსის ნერვის გარდა, კისრის ცდომილი ნერვიც გადაიკვეთა (Galleon Pharmaceuticals, გამოუქვეყნებელი მონაცემები). ამრიგად, ვენტილაციაზე GAL-021-ის ზოგიერთი ეფექტი სხვა პერიფერიული უბნებიდან, სავარაუდოდ, აორტის ქემორეცეპტორებიდანაა განპირობებული.

ჯანმრთელ ადამიანებში GAL-021-ის 1-სთ უწყვეტი ინფუზიის სახით მიღებამ VE-ის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მატება გამოიწვია (AUE0-1 სთ), ETCO2-ის საპასუხო დათრგუნვით. VE-ზე და ETCO2-ზე ნახევარმაქსიმალური ეფექტი სწრაფად იქნა მიღწეული (<10 წთ). ინფუზიის დროს წამლის კონცენტრაცია სწრაფად იზრდებოდა და სწრაფად მცირდებოდა, თავდაპირველად, 30 წთ-ის მანძილზე t1/2 განაწილებით და შემდეგ - უფრო ნელა, 5-7 სთ ტერმინალური t1/2-ისთვის. ამრიგად, ადამიანებში GAL-021-ს ფარმაკოდინამიკური და ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები აქვს, რომლებიც მწვავე მოვლის პრეპარატს შეესაბამება. ადამიანებში მიმდინარეობს კონცეფციის დამადასტურებელი კვლევა, რომელიც ოპიოიდებს ჰიპერკაპნიური სამაგრის პირობებში იყენებს, GAL-021-ის კლინიკური სარგებლობის დადგენისა და BK არხის, როგორც თერაპიული სამიზნის, დადასტურებისთვის. პოსტოპერაციული რესპირატორული დეპრესიის მქონე პაციენტებში მე-2 ფაზის კვლევებით შემდგომი კლინიკური განვითარება, 2014 წლის ბოლოსთვისაა დაგეგმილი.

6. დასკვნები

ცხადია, რომ პოსტოპერაციულ პაციენტებში უსაფრთხო და ეფექტური რესპირატორული სტიმულატორის მიმართ, განსაკუთრებით ძილის დროს, დაუკმაყოფილებელი სამედიცინო მოთხოვნილება არსებობს, რომლებიც ძლიერ რესპირატორულ დეპრესანტებს იღებენ. პერიოპერაციულ გარემოში დოქსაპრამი და ალმიტრინი ახდენს საძილე არტერიების სტიმულატორის პოტენციურ სარგებლობის ილუსტრირებას, მედიკამენტებით გამოწვეული რესპირატორული დეპრესიის და, შესაძლოა, ძილში სუნთქვის გაძლიერებული დარღვევის სამკურნალოდ. თუმცა, ორივე წამლის ფართო გამოყენება მათი გვერდითი ეფექტების პროფილებისა და ტოქსიკურობის გამო იზღუდება. დოქსაპრამის შემთხვევაში, პირველადი შეზღუდვა მისი პრესორული ეფექტია. მაგრამ არის კი პრესორული ეფექტი საძილე არტერიების მასტიმულირებელი თვისება? ბოლო მიმოხილვაში Kumar ვარაუდობს, რომ პასუხი არის არა (Kumar, 2009). იგი ამტკიცებს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ საძილე არტერიების სტიმულაცია სტერეოტიპულ სისტემურ პასუხს იწვევს, რომელიც გულ-სისხლძარღვთა რეფლექსების სპექტრს მოიცავს, გულ-სისხლძარღვთა ზუსტი ეფექტი იმაზეა დამოკიდებული, ვენტილაცია კონტროლირებადია თუ არა. მაგალითად, თუკი ვენტილაცია შეიძლება გაიზარდოს (მაგ., სპონტანურ სუნთქვაზე მყოფი პაციენტი), ჩვეულებრივ, საძილე არტერიების სტიმულაცია გულისცემას ზრდის და სისტემურ სისხლძარღვთა რეზისტენტობას ამცირებს, მინიმალური ცვლილებებით ან არტერიული წნევის უმნიშვნელო დაქვეითებით. მეორე მხრივ, თუკი ვენტილაცია კონტროლირდება (ანუ პაციენტი ვენტილატორზეა), ჩვეულებრივ, საძილე არტერიების სტიმულაცია იწვევს ბრადიკარდიას, სისხლძარღვთა რეზისტენტობის მატებას და კავშირში მყოფ პრესორულ ეფექტს. ეს დამოკიდებულება, სუნთქვა სპონტანურია თუ კონტროლირებადი, შესაძლოა ფილტვის ვაგალური აფერენტული უკუკავშირის და PaCO2-ის ურთიერთქმედებით გულ-სისხლძარღვთა რეგულირებას უკავშირდებოდეს. ჩვენ აღმოვაჩინეთ,

რომ საძილე არტერიების დენერვაციის მქონე ვირთხებში დოქსაპრამი არტერიულ წნევას ზრდის (Galleon Pharmaceuticals, გამოუქვეყნებელი მონაცემები), რაც გვამცნობს, რომ ამ ნაერთის პრესორული ეფექტები ნაწილობრივ მაინც საძილე არტერიებების გარეთ არსებული მექანიზმებითაა განპირობებული. ამრიგად, საძილე არტერიების შერჩევითი სტიმულატორი, მინიმალური ცენტრალური ეფექტებით, სავარაუდოდ, პოსტოპერაციულ პირობებში უკეთ აიტანება, ვიდრე დოქსაპრამი. ალმიტრინის შემთხვევაში ეს აშკარაა. ალმიტრინს უამრავი ეფექტი აქვს, რომელიც სასარგებლო იქნება ოპერაციის შემდგომი პერიოდის განმავლობაში, მათ შორის, მედიკამენტებით გამოწვეული ჰიპოვენტილაციის შებრუნება, გაძლიერებული ქემოსენსიტიურობა, მცენარის მომატების შემცირება და VA/VQ შესატყვისობის გაუმჯობესება, თუმცა, მინიმალური პრესორული ეფექტებით. ალმიტრინის პირველადი შეზღუდვა, ქრონიკული გამოყენებისას პერიფერიული ნეიროპათიაა. GAL-021 ამ ტოქსიკურობასთან დაკავშირებულ ფტორირებული პიპერაზინის რგოლს არ შეიცავს და, როგორც ჩანს, ალმიტრინის ბევრ კეთილსასურველ თვისებას ინარჩუნებს.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Respiratory Physiology & Neurobiology Volume 189, Issue 2, 1 November 2013, Pages 395-402

დაფიქსირდა ღორის გრიპის ახალი შტამის ადამიანში გავრცელების პირველი შემთხვევა

ბრიტანეთში ღორის გრიპის ახალი შტამის ადამიანში გავრცელება პირველად დააფიქსირეს. 27 ნოემბერს, ბრიტანეთის ჯანდაცვის უსაფრთხოების სააგენტომ (UKHSA) დაადასტურა, რომ ერთ ადამიანს გრიპი A H1N2v დაუდასტურდა. პირველადი მონაცემების თანახმად, ბრიტანეთში H1N2 ინფექცია გენეტიკურად განსხვავდება მსოფლიოს სხვა ნაწილებში ადამიანებში ბოლო დროს დაფიქსირებულთაგან და კონკრეტულ სახელს, 1b.1.1-ს უწოდებენ.

„სწრაფად ვმუშაობთ, რათა მივაკვლიოთ ახლო კონტაქტებს და შევამციროთ ნებისმიერი პოტენციური გავრცელება. მიღებული პროტოკოლის მიხედვით, მიმდინარეობს შესწავლის პროცესი, რათა გავიგოთ, როგორ დაინფიცირდა ეს ინდივიდი და შევაფასოთ, არის თუ არა მასთან დაკავშირებული სხვა შემთხვევებიც“, — აცხადებს UKHSA-ს ერთ-ერთი ხელმძღვანელი მეერა ჩანდი. რესპირატორული სიმპტომების გაჩენის შემდეგ, ჩრდილოეთ იორკშირელი პაციენტი ექიმმა 9 ნოემბერს გრიპზე გატესტა. მოგვიანებით, PCR ტესტმა H1N2 გამოავლინა. ანონიმურად რჩება პაციენტის ასაკი და ჯანმრთელობის ზოგადი მდგომარეობა, მაგრამ ცნობილია, რომ მას მსუბუქი სიმპტომები ჰქონდა და უკვე სრულად გამოჯანმრთელდა.

ღორის გრიპი A ტიპის გრიპის ვირუსებს მიეკუთვნება და მისი გავრცელება ღორებში ხშირად ხდება; ზოგჯერ ინფიცირდებიან ადამიანებიც. გრიპის ვირუსები, რომლებიც ძირითადად ცხოველებში ცირკულირებს, მაგალითად, ფრინველებში, ცხენებში და ღორებში და რომლებიც სპორადულად აინფიცირებენ ადამიანებს, გრიპის ვირუსების ვარიანტების (შტამი) სახელით არის ცნობილი.

გრიპის A ქვეტიპებით, როგორიც არის H1N1v, H3N2v და H1N2v, ადამიანის ინფიცირების შემთხვევები აქამდეც არის დაფიქსირებული; აშშ-ის დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის (CDC) მონაცემებით, წელს აშშ-ში ადამიანის ინფიცირების პირველი შემთხვევები აგვისტოში დაფიქსირდა. გაერთიანებულ სამეფოში H1N2v ადამიანებში აქამდე არასოდეს დაფიქსირებულა; UKHSA-ს მონაცემებით, 2005 წლიდან დღემდე, მსოფლიოში გამოვლენილია მხოლოდ 50 შემთხვევა. ბრიტანეთის ცხოველთა და მცენარეთა ჯანმრთელობის სააგენტოს ვირუსოლოგის, იან ბრაუნის განცხადებით, ზოგადად, ამ ვირუსებს ადამიანიდან ადამიანზე გადადების უნარი არ აქვთ და როგორც წესი, ხდება ღორებთან პირდაპირი ან ირიბი კონტაქტით.

მიუხედავად იმისა, რომ ღორის გრიპის ვირუსებს ღორების პოპულაციებში ფართოდ გავრცელება და დაავადების გამოწვევა შეუძლია, აქვს სიკვდილიანობის ძალიან დაბალი მაჩვენებელი. ინფიცირებულ ღორებს აღენიშნებათ რესპირატორული დაავადების სიმპტომები, მაგრამ ხშირ შემთხვევაში მსუბუქად ან საერთოდ არ არის გამოხატული. ქსპერტთა განცხადებით, ბრიტანეთში გამოვლენილი შემთხვევა საგანგაშო არ არის, მაგრამ რისკის შესაფასებლად აუცილებელია დამატებითი ინფორმაცია შტამის შესახებ.

გლაზგოს უნივერსიტეტის მოლეკულური ვირუსოლოგი ედ ჰატჩინსონი ამბობს, რომ გრიპის A ვირუსებს ზოგჯერ ახალ მასპინძელ სახეობებში დამკვიდრება შეუძლიათ. „ადამიანის და ღორის გრიპის A ვირუსები შეიძლება „შეჯვარდნენ“, თუკი ერთ მასპინძელში აღმოჩნდებიან და წარმოქმნან ჰიბრიდული შთამომავლობა, რომლებიც კარგად არიან მორგებული ადამიანებში ზრდას; წინა ინფექციების ან ვაქცინაციის შედეგად გამომუშავებული იმუნური რეაქციები მათ ვერ ცნობს. ამიტომ, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია გრიპის A ვირუსების გავრცელების მონიტორინგი“, — განმარტავს ჰატჩინსონი.

გრიპის A ქვეტიპმა H1N1-მა უახლეს ისტორიაში უკვე გამოიწვია რამდენიმე ეპიდემია, მათ შორის, ღორის გრიპის პანდემია 2009 წელს. რამდენიმე კვირის განმავლობაში, ინფექცია ადამიანებში სწრაფად გავრცელდა მთელ მსოფლიოში. ის კონკრეტული შტამი, სახელად A(H1N1)pdm09, ახლა სეზონურად ბრუნდება ადამიანებში და ღორის გრიპს უკვე აღარ უწოდებენ. ის უკვე განსხვავდება ღორებში ამჟამად ცირკულირებადი ვირუსებისგან.

რესპირატორული ვირუსული ინფექციით გამოწვეული მიკრობიომის ცვლილებები და მეორადი ბაქტერიული პნევმონია

შიგეო ჰანადა,
მიჩიგანის უნივერსიტეტი, პულმონარული და კრიტიკული მოვლის მედიცინის განყოფილება, ენ არბორი, მიჩიგანი, აშშ;

მინა პირზადეჰი,
ვეტერანთა საქმეთა ჯანდაცვის სისტემა, ენ არბორი, მიჩიგანი, აშშ;

კაილ ი. კარვერი,
მიჩიგანის უნივერსიტეტი, პულმონარული და კრიტიკული მოვლის მედიცინის განყოფილება, ენ არბორი, მიჩიგანი, აშშ;

ჯეინ ს. დენგი,
მიჩიგანის უნივერსიტეტი, პულმონარული და კრიტიკული მოვლის მედიცინის განყოფილება, ენ არბორი, მიჩიგანი, აშშ;

Shigeo Hanada, Mina Pirzadeh, Kyle Y. Carver, Jane C. Deng

აბსტრაქტი

გრიპი და სხვა რესპირატორული ვირუსული ინფექციები მწვავე რესპირატორული ინფექციის ყველაზე გავრცელებული სახეობაა. ვირუსული ინფექციები პაციენტებს მიდრეკილს ხდის მეორადი ბაქტერიული ინფექციების მიმართ, რომლებსაც ხშირად უფრო მძიმე კლინიკური მიმდინარეობა აქვთ. პოსტვირუსული ბაქტერიული ინფექციების გამომწვევი მექანიზმები რთულია და მულტიფაქტორულ პროცესებს მოიცავს, რომლებიც ვირუსებს, ბაქტერიებსა და მასპინძლის იმუნურ სისტემას შორის ურთიერთქმედებით ახდენენ მედიაციას. ბოლო 15 წლის განმავლობაში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ უნიკალური მიკრობული საზოგადოებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა და სასუნთქი გზების ლორწოვან ზედაპირებზე ცხოვრობენ, რომლებსაც ვირუსული ინფექციებისგან მასპინძლის დაცვაზე როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი გავლენა აქვთ. გარდა ამისა, მწვავე რესპირატორული ინფექციებით გამოწვეული ანტივირუსული იმუნური რეაქციები, როგორიცაა გრიპი, სასუნთქ და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მიკრობული შემადგენლობისა და ფუნქციის („დისბიოზი“) ცვლილებებს უკავშირდება, რამაც შეიძლება შემდგომი მეორადი ბაქტერიული ინფექციის წინააღმდეგ იმუნური ფუნქცია ან მიკრობებს შორის ურთიერთქმედების დინამიკა შეცვალოს, რითაც პოტენციურად პათოგენური ბაქტერიების სახეობების გამრავლებას აძლიერებს. ამ მიმოხილვაში, ჩვენ ვაჯამებთ მასპინძლის მიკრობული საზოგადოებისა და მასპინძლის თავდაცვას შორის ურთიერთქმედების შესახებ ლიტერატურას და იმას, თუ როგორ არღვევს ამ ურთიერთქმედებებს გრიპი და სხვა მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციები, რითაც მეორადი ბაქტერიული ინფექციების პათოგენეზს უწყობს ხელს.

საკვანძო სიტყვები: ნაწლავის მიკრობიომი, რესპირატორული ვირუსული ინფექცია, ბაქტერიული პნევმონია, ვირუსულ-ბაქტერიული ურთიერთქმედება, გრიპი, მასპინძელი მიკრობების ურთიერთქმედება

შესავალი

გრიპი და ბაქტერიული პნევმონია მსოფლიოში ინფექციური დაავადებებით ავადობისა და სიკვდილიანობის წამყვანი მიზეზია. გრიპი და სხვა რესპირატორული ვირუსული ინფექციები პაციენტებს მეორადი ბაქტერიული სუპერინფექციებისადმი მიდრეკილებას იწვევს, რომლებიც, ხშირად, უფრო მძიმე კლინიკურ მიმდინარეობასთან ასოცირდება. დადგენილია, რომ H1N1 გრიპის A ვირუსით - ე.წ. „ესპანური გრიპით“ განპირობებულმა პანდემიამ, 1918-1919 წლებში 50 მილიონზე მეტი სიკვდილი გამოიწვია, რომელთაგანაც ბევრი სწორედ ბაქტერიული სუპერინფექციით იყო გამოწვეული, რასაც მეორადი პნევმონია მოჰყვა [1–7]. ანტიბიოტიკების ეპოქაშიც კი, 1957 წლის H2N2 და 1968 H3N2 პანდემიისას, მძიმე ინფექციების მქონე პაციენტების ნახევარზე მეტს ბაქტერიული გართულებები ჰქონდათ [8-10]. 2009 წლის H1N1 პანდემიისას ბაქტერიული კოინფექცია ასევე შემთხვევების ~30%-ში დაფიქსირდა, რომელსაც შესაბამისი ანტიბიოტიკების მიღების მიუხედავად მაღალი სიკვდილიანობა ახასიათებდა [11-18]. ამგვარად, აშკარაა, რომ ამ დამღუპველი გართულების წინააღმდეგ თერაპიული

ნაბიჯების გადასადგმელად, ვირუსული ინფექციების შემდეგ მეორადი ბაქტერიული პნევმონიის პათოგენეზის უკეთ გაგებაა საჭირო.

პოსტვირუსული ბაქტერიული ინფექციის მექანიზმები რთულია და მულტიფაქტორულ პროცესებს მოიცავს, რომლებიც ვირუსებს, ბაქტერიებს და მასპინძლის იმუნურ სისტემას შორის ურთიერთქმედებას უწევენ მედიაციას.

სუპერინფექციის პათოგენეზს გრიპის ვირუსის მიერ ლორწოვანის/ეპითელიუმის პირდაპირი დაზიანება, ზედა და ქვედა სასუნთქ გზებში ბაქტერიული კოლონიზაციის გაზრდა (შესაბამისად, URT და LRT) და იმუნური რეაქციების დისრეგულაცია მიეკუთვნება, რაც მეორადი ბაქტერიული ინფექციების მიმართ მგრძნობელობის გაზრდას იწვევს. თუმცა, ახალი მტკიცებულებები გვამცნობენ, რომ ლორწოვან ზედაპირებზე მცხოვრები ჩვენი მიკრობული საზოგადოებები, სავარაუდოდ, ჩვენი იმუნური რეაქციების სიმკაცრეს და მასპინძელსა და პათოგენებს შორის ეკოლოგიურ ურთიერთობებს აყალიბებენ. ბოლო 10 წლის განმავლობაში, ინტენსიური ინტერესი იმის გამოკვლევაზე იყო ფოკუსირებული, თუ როგორ მართავენ ჯანმრთელობისა და დაავადებების მიმართ მგრძნობელობის, მათ შორის ინფექციების მიმართ ბალანსს ჩვენს სხეულში მცხოვრები მიკრობული საზოგადოებები - რომელსაც ზოგიერთი ცალკე „ორგანულ სისტემად“ მიიჩნევს, ფიზიკური მოცულობის, გენების რაოდენობისა და მეტაბოლური აქტივობების გათვალისწინებით. ეს აჩენს იმის ალბათობას, რომ მწვავე ვირუსული ინფექციით ნორმალურ მიკრობული საზოგადოების დარღვევამ შეიძლება პოსტვირუსული ბაქტერიული პნევმონიის განვითარებას შეუწყოს ხელი.

მიკრობების იდენტიფიკაციის კულტივირებისგან დამოუკიდებელი მეთოდების ბოლოდროინდელმა განვითარებამ, ადამიანის სხეულის ლორწოვან ზედაპირებზე მიკრობული საზოგადოების შესწავლას მისცა საშუალება, რომელსაც „მიკრობიოტას“ უწოდებენ. ძუძუმწოვრების მასპინძლების მიკრობული საზოგადოება მრავალფეროვანია, შედგება ბაქტერიების, ვირუსების, არქეების, პარაზიტებისა და სოკოებისგან. Human Microbiome Project (HMP) და სექვენირების სხვა მსგავსმა მასშტაბურმა პროექტებმა მთელს მსოფლიოში შეძლეს დაეხასიათებინათ განსხვავებული მიკრობული საზოგადოებები, რომლებიც ადაპტირებულნი არიან ჩვენს ორგანიზმში არსებული უნიკალური გარემოს მიმართ, როგორებიცაა ნაწლავები, კანი, სასუნთქი გზები, სასქესო ტრაქტი და პირის ღრუ. კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ სიცოცხლის ადრეულ ასაკში ნაწლავის მიკრობიომი განუყოფელ როლს თამაშობს იმუნური სისტემის ფორმირებაში, მთელი სიცოცხლის განმავლობაში ახდენს რა მუდმივ გავლენას იმუნური რეაქციების ბუნებასა და სიმტკიცეზე. ასევე, რესპირატორულ ტრაქტში წარმოდგენილია მრავალი დისკრეტული ეკოლოგიური ნიშის მქონე (მაგ., ცხვირის ღრუ, პირ-ხახა, ზედა სასუნთქი გზები) მიკრობების განსხვავებული საზოგადოებები, რომლებიც ტემპერატურის, pH-ის, ჟანგბადის დაძაბულობის, ლორწოს გამომუშავებისა და სხვა ფაქტორების მიხედვით განსხვავდებიან.

ცოტა ხნის წინ ვირუსული ინფექციების ზემოქმედებამ, როგორც ნაწლავებზე, ისე რესპირატორულ მიკრობიომზე, გამოკვლევა გაიარა. საოცარია, მაგრამ აღმოჩნდა, რომ გრიპის ინფექცია ნაწლავის მიკრობიომში მნიშვნელოვან ცვლილებებს იწვევს, მიუხედავად კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ნაკლებად აღმოჩენილი ვირიონებისა. შედარებისთვის, რესპირატორულ მიკრობიომზე ვირუსული ინფექციის ზემოქმედება შედარებით მოკრძალებული, მაგრამ შესამჩნევია. მიუხედავად იმისა, რომ ამ ცვლილებების გავლენა მეორადი ბაქტერიული პნევმონიის რისკზე შესწავლილი არაა, პოტენციური მექანიზმები, რომლითაც ამ ცვლილებებმა მეორადი ბაქტერიული ინფექციებისადმი მგრძნობელობის მოდულირება შეიძლება მოახდინოს, მასპინძელში იმუნური პასუხის ბუნებისა და სიდიდის ცვლილებას მოიცავს (მიკრობიომი მასპინძლის ეფექტებზე), და ნორმალური კომენსალების არარსებობის შემთხვევაში (ინტრამიკრობული ეფექტები), პათოგენების ზრდას უწყობს ხელს. ამ სტატიაში ჩვენ განვიხილავთ ამჟამინდელ წარმოდგენას იმაზედ, თუ როგორ შეიძლება მიკრობიომში ცვლილებებმა, ვირუსული ინფექციის შემდეგ, მასპინძლის იმუნური რეაქციები შეცვალოს და მეორადი ბაქტერიული ინფექციების მიმართ მგრძნობელობა გაზარდოს. მიუხედავად იმისა, რომ ტერმინი „მიკრობიომი“ ყველა მიკრობულ საზოგადოებას მოიცავს, ამჟამად კვლევების სიმცირეა იმის შესახებ, თუ როგორ მოქმედებს მიკობიომი (სოკოვანი მიკრობიომი) და ვირომი (ვირუსული მიკრობიომი) რესპირატორული ინფექციებისგან მასპინძლის დაცვაზე და პირიქით; ამგვარად, ეს მიმოხილვა ყურადღებას გაამახვილებს ბაქტერიული მიკრობიომის ლიტერატურაზე.

ნაწლავის მიკრობიომა და რესპირატორული ინფექციები

სხეულის ნიშებიდან, ნაწლავის მიკრობული საზოგადოება ყველაზე ინტენსიურად იყო შესწავლილი - დღემდე გამოქვეყნებული 20000-ზე მეტი პუბლიკაციით. მიუხედავად იმისა, რომ ასევე გაანალიზებულია ვირომი და მიკობიომი (სოკოები), ლიტერატურის უმეტესი ნაწილი ფოკუსირებულია მიკრობიომის ბაქტერიულ კომპონენტზე და, ამგვარად, ნაწლავის მიკრობიომის დამოკიდებულება მეტწილად ბაქტერიული საზოგადოების კვლევებიდან მასპინძლის იმუნიტეტსა და ქრონიკული დაავადებების პათოგენეზზე მოდის. ჯანმრთელობის მდგომარეობაში ადამიანის ნაწლავის ბაქტერიული საზოგადოება მრავალფეროვანია, თითოეულ ადამიანს 100 ტრილიონზე მეტი ბაქტერია ჰყავს, რომლებიც 150-ზე მეტი სხვადასხვა სახეობისგან შედგება. კუჭ-ნაწლავის მიკრობიოტაში დომინირებს Firmicutes (მაგ., Lactobacillus, Bacillus და Clostridium) და Bacteroidetes (მაგ., Bacteroides), პროტეობაქტერიების (მაგ., Escherichia) და

Actinobacteria (მაგ.1,2,0) ნაკლები სიმრავლით. ველური ცოცხალ თაგვებს უფრო მრავალფეროვანი მიკრობიომები აქვთ, Proteobacteria, აგრეთვე, Firmicutes და Bacteroidetes მნიშვნელოვანი სიმრავლით [21]. ნაწლავის მიკრობიომი, მასპინძელში მისი მეტაბოლური ფუნქციების გარდა, იმუნური სისტემის განვითარებაში, სწავლებასა და მომზადებაში განუყოფელ როლს თამაშობს. მიკრობებისგან თავისუფალ (GF) თაგვებს (რომლებსაც არ აქვთ მიკრობიოტა) საგრძნობლად განუვითარებელი ნაწლავთან დაკავშირებული ლიმფოიდური ქსოვილების შემცირებული რაოდენობა და უფრო მცირე ზომის პეიერის ფოლაქები და მეზენტერული ლიმფური კვანძები და ანტისხეულების წარმოების დეფექტები აქვთ, სპეციფიკურ პათოგენისგან თავისუფალ (SPF) თაგვებთან შედარებით. გასაკვირი არ არის, რომ მიკრობებისგან თავისუფალ ცხოველებს მრავალი სახის ინფექციების, მათ შორის, ვირუსების, ბაქტერიებისა და პარაზიტების მიმართ გაზრდილი მგრძნობელობა აქვთ [22-27]. თუმცა, თავისუფლად ცოცხალ თაგვებთან ან ლაბორატორიულ ცხოველებთან შედარებით, რომლებზეც გარეული თაგვების ნაწლავური ფლორის ზემოქმედება ხდება, SPF ცხოველებს უფრო შეზღუდული მიკრობული საზოგადოება აქვთ და ასევე, ანთებითი დაავადებების მიმართ უფრო მგრძნობიარენი არიან, უფრო შემცირებული იმუნური რეპერტუარით, მეხსიერების პასუხების დეფიციტის ჩათვლით [21, 28, 29].

მიუხედავად იმისა, რომ ნაწლავის ჯანსაღი მიკრობიომისა და მასპინძლის იმუნიტეტზე მისი გავლენის შესახებ ვრცელი განხილვა ამ მიმოხილვის ფარგლებს სცილდება, ჩვენ რამდენიმე მნიშვნელოვან ასპექტს გამოვყოფთ, თუ როგორ ინარჩუნებს ნაწლავის ბაქტერიული საზოგადოების მიკრობიომი ჯანსაღ იმუნურ გარემოს. უპირველეს ყოვლისა, ნაწლავის კომენსალის მიერ წარმოქმნილი ბაქტერიული მეტაბოლიტები ეპითელიუმის უცვლელი მთლიანობის შენარჩუნებას, T- უჯრედების მარეგულირებელ განვითარებასა და შედარებით ანთების საწინააღმდეგო იმუნურ მდგომარეობას უწყობენ ხელს. კერძოდ, მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები (SCFAs), როგორებიცაა აცეტატი, პროპიონატი და ბუტირატი, მსხვილი ნაწლავის ბაქტერიების მიერ საკვები ბოჭკოებისა და ნახშირწყლების ფერმენტაციის პროდუქტებია [30]. გარდა იმისა, რომ SCFA ნაწლავის ეპითელური უჯრედებისთვის ძირითადი ენერგიის წყაროა, იგი ხელს უწყობს ნაივური CD4+ T უჯრედების მარეგულირებელ T უჯრედებად განვითარებას [31, 32], ნაწლავის ლორწოვან გარსში „ტოლეროგენულ“ დენდრიტულ უჯრედების ინდუცირებას [33] და ზღუდავს ავტოიმუნიტეტს [34, 35]. ამავდროულად, მიკრობული მეტაბოლიტები ნაწლავში პათოგენების მიმართ იმუნური პასუხების სტიმულირებასა, მათ შორის IL-18 [36] და დეფენსინის სეკრეციის ინდუცირებისთვის მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ [37, 38]. ამგვარად, მიკრობიომის მეტაბოლიზმის პროდუქტები ლორწოვანის ბარიერის მთლიანობისა და იმუნური ჰომეოსტაზის სათანადო რეგულირების განუყოფელი ნაწილია. გარდა ამისა, ნაჩვენებია ბაქტერიული საზოგადოების კონკრეტული წევრები იმუნური სისტემის სათანადო მომწიფებას და განვითარებას უწყობენ ხელს. მიუხედავად იმისა, რომ ეს ჯერ კიდევ ინტენსიური გამოკვლევის სფეროა, ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითია იმის აღმოჩენა, რომ სეგმენტირებული ძაფისებრი ბაქტერიები ნაწლავის ლორწოვანის IgA წარმოქმნისა [39, 40] და Th17 უჯრედების ინდუქციის მნიშვნელოვანი პრომოტორები არიან [41, 42].

დისბიოზი ანუ მიკრობიომის ნორმალური შემადგენლობის დისბალანსი სხვადასხვა ქრონიკულ დაავადებას უკავშირდება, რომელთაგან ბევრი ხასიათდება ქრონიკული ანთებით ან პათოლოგიური მეტაბოლიზმით, მათ შორის, ნაწლავის ანთებითი დაავადება, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და დიაბეტი. ამგვარად, ნაწლავის მიკრობული საზოგადოების მრავალფეროვნებისა და შემადგენლობის შესაბამისი დონის ხელშეწყობა ჯანმრთელობისა და იმუნური ჰომეოსტაზის ხელშეწყობისთვის მნიშვნელოვანია. ჯანმრთელობის დროს მიკრობიომის შემადგენლობა თითოეული ანატომიური ნიშისთვის უნიკალური შერჩევითი წნევით რეგულირდება, ტემპერატურის, საკვები ნივთიერებების ხელმისაწვდომობის, pH-ის, ჟანგბადის დაძაბულობისა და ადგილობრივი იმუნური გარემოს ჩათვლით. ნაწლავის მიკროგარემოს ხანმოკლე აშლილობამ, რომელიც ავადმყოფობით, ანტიბიოტიკების გამოყენებით ან დიეტის ცვლილებებითაა (მაგ., შიმშილი) გამოწვეული, შეიძლება ნაწლავის მიკრობიომი შეცვალოს და შემდგომში იმუნური რეაქციების გარდამავალი ცვლილებები გამოიწვიოს. ამგვარად, იმის კვლევას, ცვლის თუ არა გრიპი და სხვა რესპირატორული ვირუსები კუჭ-ნაწლავის მიკრობიომს, შეიძლება მექანისტიკური ზეგავლენა ჰქონდეს ანტიბაქტერიული იმუნური რეაქციების ვირუსის შუამავლობით ჩახშობაზე.

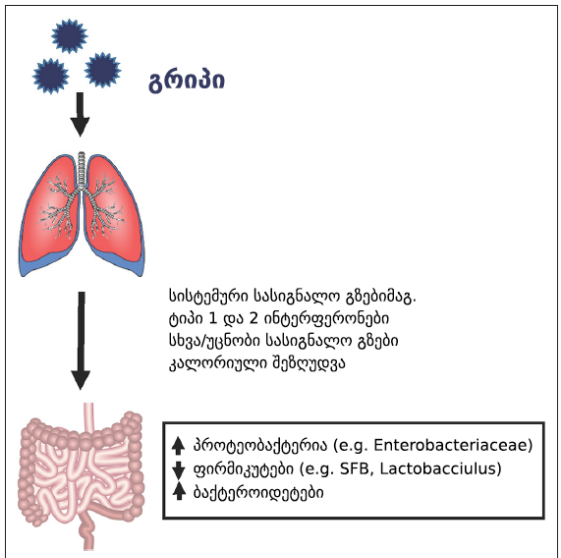
მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციის ეფექტი ნაწლავის მიკრობიომზე

მიუხედავად იმისა, რომ დიდწილად დიეტის შაბლონები ახდენს გავლენას კუჭ-ნაწლავის მიკრობიომის შემადგენლობაზე, რესპირატორულ ვირუსულ ინფექციებს ასევე შეუძლიათ წვლილი შეიტანონ, სტრესის სხვა გამომწვევებთან ერთად, როგორებიცაა ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკების ზემოქმედება და ქრონიკული ანთება. გრიპის და რესპირატორული სინციტიალური ვირუსის (RSV) მიერ ფილტვის ინფექციების ცხოველური მოდელების გამოყენებით, მრავალმა ჯგუფმა აჩვენა, რომ რესპირატორული ვირუსული ინფექციები ნაწლავის მიკრობიომზე აშკარად ახდენენ ზემოქმედებას, მიუხედავად იმისა, რომ ნაწლავში რესპირატორული ვირუსი ნაკლებადაა გამოვლენილი [43-47]. გრიპის ინფექციის თაგვის მოდელში, მკვლევარებმა დაადგინეს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ნაწლავებში ბაქტერიების საერთო რაოდენობა

არ შემცირებულა, დაფიქსირდა სეგმენტირებული ძაფისებრი ბაქტერიების (SFB) და Lactobacillus/Lactococcus რაოდენობის შემცირება, რასაც თან Enterobacteriaceae-ს ზრდა ახლდა. საინტერესოა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ადრე ნაჩვენები იყო, რომ SFB Th17 უჯრედების ინდუცირებას [41, 48], გრიპით ინფიცირებულ თაგვებს წვრილ და მსხვილ ნაწლავში IL-17A დონე და Th17 უჯრედების მომატებული რაოდენობა ჰქონდათ, რაც, როგორც ჩანს, ნაწლავის დაზიანებას უწყობს ხელს [43]. ამ კვლევაში, გრიპით ინფექციამდე ანტიბიოტიკებით მკურნალობამ გაზარდა ნაწლავის დაზიანების ხარისხი, თუმცა არა ფილტვის დაზიანებისა, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ნაწლავის დისბიოზი ხელს უწყობს ადგილობრივ, მაგრამ არა სისტემურ ანთებას. სხვა ჯგუფებმა გრიპის ან RSV-ებით ინფექციის შემდეგ ანალოგიურად აღნიშნეს Proteobacteria (ტიპი, რომელსაც Enterobacteriaceae მიეკუთვნება) მომატებული რაოდენობა [44, 45], Firmicutes შემცირებული რიცხვი (რომლებიც მოიცავს SFB, Lactobacillus და Lactococcus სახეობებს) და Bacteroidetes ოდენობის ზრდა [47], თუმცა არა ცოცხალი ატენუირებული გრიპის ვაქცინის (LAIV) შეყვანის შემდეგ, რაც მიუთითებს, რომ ამ ცვლილებებისთვის ცოცხალი ვირუსული ინფექციაა საჭირო [47]. როგორც ჩანს, Proteobacteria ზრდას მედიაციას უწევს I ტიპის ინტერფერონები (IFNs) [18], რომლებიც არა მხოლოდ ანაერობულ ბაქტერიებს ამცირებენ, არამედ ზრდიან მეორადი სალმონელური კოლიტისადმი მგრძნობელობას. თუმცა, კალორიების შეზღუდვა ასევე Proteobacteria შედარებით სიმრავლის და Bacteroidetes / Firmicutes თანაფარდობის ზრდას იწვევს, რაც ზრდის შესაძლებლობას, რომ გრიპის დროს პერორალური მიღების შემცირებამ შეიძლება მიკრობიომში ცვლილებებს შეუწყოს ხელი [45, 47, 49, 50]. ასევე ნაჩვენებია, რომ გრიპით ინფექცია ნაწლავის მიკრობიოტის შემადგენლობას II ტიპის IFN-ის მეშვეობით ცვლის, რომელიც ფილტვებიდან მიღებული T უჯრედების მიერ წარმოიქმნება, რომლებიც ნაწლავში რეკრუტირდებიან [43]. ამგვარად, როგორც ჩანს, ცვლილებები ნაწლავის მიკრობიომში გამოწვეულია არა პირდაპირ ვირუსული ეფექტებით, არამედ სისტემური ანთებითი სიგნალებით, რომლებიც ფილტვებიდან მიედინება და ნაწლავში ადგილობრივ ანთებით რეაქციებს იწვევს (სურათი 1).

ნაწლავის მიკრობიომის ეფექტი მასპინძლის იმუნურ პასუხებზე

სასუნთქი გზების ინფექციებსა და ნაწლავის მიკრობიომს შორის ურთიერთქმედება ორმხრივია. მიუხედავად იმისა, რომ რესპირატორულ ვირუსულ ინფექციებს შეუძლიათ ნაწლავის მიკრობიომის შეცვლა, ნაწლავის მიკრობიომი ასევე ადაპტირებულ იმუნურ პასუხებს აყალიბებს რესპირატორული პათოგენების წინააღმდეგ. ანტიბიოტიკების კოქტეილით წინასწარ ნამკურნალებ თაგვებმა გრიპის ინფექციის დროს მომატებული ავადობა



ნახატი 1 | ცვლილებები თაგვის ნაწლავის მიკრობიომში გრიპის ინფექციის ფონზე. მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციის დროს, შეიძლება ნაწლავის მიკრობიომის ბაქტერიულ შემადგენლობაში ცვლილებები შეინიშნოს, მიუხედავად კუჭ-ნაწლავის განყოფილებაში აღმოჩენილი ვირუსის არარსებობისა. ეს იმაზე მეტყველებს, რომ სისტემური იმუნური სიგნალები, ფიზიოლოგიური ცვლილებები (მაგ., წონაში კლება) და სხვა ჯერ კიდევ უცნობი ფაქტორები ნაწლავის ნორმალურ ეკოლოგიას არღვევენ, რაც დისბიოზის განვითარებას იწვევს. თუმცა, ამ კვლევების უმეტესობა ჩატარდა ლაბორატორიულ ცხოველებზე, რომლებიც SPF პირობებში არიან მოთავსებულნი. ჯერ კიდევ გასარკვევია, ავლენენ თუ არა მსგავს ხარისხობრივ თუ რაოდენობრივ ცვლილებებს ადამიანები და ძუძუმწოვარი მასპინძლები, რომლებსაც ნაწლავის უფრო მრავალფეროვანი საბაზისო მიკრობიოტა აქვთ (მაგ., ველურ ბუნებაში).

და სიკვდილიანობა აჩვენეს [51, 52]. ინფექციის სიმძიმე უკავშირდებოდა დენდრიტული უჯრედების მიგრაციის სიჩქარეს და ადგილობრივი T უჯრედების რაოდენობის შემცირებას. თაგვებში, რომლებსაც რესპირატორულ ვირუსულ ინფექციამდე ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკების 4-კვირიანი პერორალური კურსი მიეცათ, აღინიშნებოდათ ანტი-PR8 ანტისხეულების დასუსტებული რეაქცია, არ შეეძლოთ PR8 ანტიგენზე CD4+ T უჯრედებით განპირობებული IFN-γ რეაქცია გამოეწვიათ და გრიპის სპეციფიკური ნაკლები CD8+ T უჯრედები ჰქონდათ [51, 52]. ასევე, ამ თაგვებს ფილტვებში უფრო მაღალი ვირუსული ტიტრი ჰქონდათ [51]. მიკრობებისგან თავისუფალი თაგვები და ანტიბიოტიკებით ნამკურნალები თაგვები ასევე ანტისხეულების გაუმართავ პასუხს აჩვენებენ სეზონური გრიპის მიმართ ვაქცინაციაზე, რომელიც აღდგებოდა ფლაგელირებული E. coli-ს პერორალური მიღებით, რაც მასპინძელი მიკრობიოტის შეგრძნებაზე TLR5-ის მედიაციის დამოკიდებულებას ადასტურებს [53].

ნაწლავის მიკრობიომი ფილტვის ინფექციების წინააღმდეგ თანდაყოლილი იმუნური პასუხის გასაშვებადაც აუცილებელია. ვირუსული ინფექციების დროს, რესპირატორულ ვირუსებზე მაკროფაგების რეაგირების ხარისხი ნაწლავის მიკრობების არსებობაზეა დამოკიდებული. იმ ცხოველების მაკროფაგები, რომლებიც ანტიბიოტიკებით მკურნალობდნენ, I და II ტიპის IFN-ებზე დეფექტურ პასუხებს აჩვენებდნენ და დაქვეითებული ჰქონდათ ვირუსის რეპლიკაციის შეზღუდვის უნარი, რაც გვამცნობს, რომ, სავარაუდოდ, ნაწლავის მიკრობიოტა იმუნურ სტიმულაციას უზრუნველყოფს,

რომელიც თანდაყოლილი ანტივირუსული იმუნური პასუხისთვის „აქტივაციის ზღურბლს“ ადგენს [52]. ჯექსონის ლაბორატორიიდან C57BL/6 თაგვების შედარებამ (რომლებსაც განავალში SFB არ აქვთ) და Taconic Biosciences (რომლებიც SFB-დადებითია) აჩვენა, რომ SFB-ის დეფიციტის მქონე ცხოველებში ფილტვების ბაქტერიული მომატებული დატვირთვა და უფრო მძიმე პნევმონია ჰქონდათ, მეთიცილინ-რეზისტენტული Staphylococcus aureus-ით (MRSA) ინფიცირებისას [54], რაც ფილტვში IL-17-ის მედიაციით გამოწვეული რეაქციების დაქვეითებას უკავშირდებოდა. კიდევ ერთმა კვლევამ, რომელმაც ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკებით მკურნალობა გამოიყენა, რასაც თან სდევდა S. pneumoniae-ს ინტრანაზალური შეყვანა თაგვებში, აჩვენა, რომ მიკრობიომის დაქვეითებამ გადარჩენის შემცირება, ფილტვების ბაქტერიული დატვირთვის ზრდა და ბაქტერიების სისტემური გავრცელება გამოიწვია [55]. S. pneumoniae-ით ინფიცირების შემდეგ, ანტიბიოტიკებით წინასწარ ნამკურნალები ცხოველები ავლენდნენ ფილტვში ციტოკინის შეცვლილ პროფილებს, არანამკურნალევ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ინფექციიდან 6 და 24 საათში მნიშვნელოვნად შემცირებული TNF-α დონეების ჩათვლით. გარდა ამისა, გამოფიტული მიკრობიოტის მქონე ჯგუფში, ალვეოლურმა მაკროფაგებმა და სისხლის ნეიტროფილებმა უფრო დაქვეითებული ფაგოციტური აქტივობა და ანთებითი ციტოკინის წარმოების შემცირება აჩვენეს, Toll-ის მსგავსი რეცეპტორების (TLR), როგორიცაა ლიპოტეიქოის მჟავა (LTA), ლიგანდების ex vivo სტიმულაციის შემდეგ [55]. ეს ეფექტები შეიძლება ნაწილობრივ გამოწვეული იყოს ნაწლავის მიკრობიოტაში ნაპოვნი მეზო-DAP (დიამინოპიმელიუმის მჟავა) შემცველი პეპტიდოგლიკანის შემცირებული Nod1 სენსორით, რომელიც ადრე S. pneumoniae-ზე თანდაყოლილი იმუნური პასუხების გასაშვებად იყო ნაჩვენები [56]. ამრიგად, ნაწლავის ნორმალურ მიკრობულ საზოგადოებაში ანტიბიოტიკებით გამოწვეული შეფერხებები მწვავე რესპირატორული პათოგენებისგან მასპინძლის ნორმალური თავდაცვის მრავალ ასპექტს ცვლის (სურათი 2).

ნაწლავის მიკრობიომი: მწვავე რესპირატორული ინფექციების თერაპიული გზები

ერთობლივად, ზემოთხსენებული კვლევები ვარაუდობენ, რომ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მწვავე რესპირატორული ინფექციების დროს მიკრობიომის მოდულაცია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს, თუმცა, ჯერ გაურკვეველია, ზუსტად როგორ უნდა მოხდეს მიკრობიომის მანიპულირება, რათა სათანადო იმუნური პასუხების სტიმულირება მწვავე რესპირატორული ინფექციების დროს. ამჟამად, კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ პრობიოტიკები სასუნთქი გზების ინფექციის სიხშირეზე გავლენას არ ახდენენ, ისინი სიმპტომების სიმძიმეს და დაავადების ხანგრძლივობას ამცირებენ [57, 58]. რთულია იმის დადგენა, ნაწლავის მიკრობული საზოგადოების რომელი წევრებია აუცილებელი სათანადო იმუნური გაშვებისთვის, თუმცა, მიკრობიომზე დაფუძნებული შემდგომი თერაპიის წარმართვისთვის აუცილებელია. Clostridium orbiscindens, ადამიანის ნაწლავის მიკრობიომის წევრი, ფლავონოიდების და ამინომჟავების მეტაბოლიზმის შედეგად დეზამინოტიროზინს (DAT) წარმოქმნის. ანტიბიოტიკებით ნამკურნალევმა თაგვებმა ფეკალური და შრატის DAT მკვეთრად შემცირებული დონეები აჩვენეს, რაც უკავშირდებოდა გრიპის ინფექციაზე I ტიპის IFN-ის შესუსტებულ პასუხებს და გაზრდილ სიკვდილიანობას [59]. ამრიგად, DAT-ის გამომწვევი მიკრობიოტას იდენტიფიკაცია შეიძლება ვირუსული ინფექციების წინააღმდეგ I ტიპის IFN პასუხების გაშვების მოდალობა იყოს. სხვა ჯგუფმა აჩვენა, რომ გრიპის ინფექციის თაგვის მოდელში, Lactobacillus plantarum პერორალური მიღება I ტიპის IFN პასუხს აძლიერებს და ფილტვებში ვირუსის ტიტრებს ამცირებს (60). ცნობილია, რომ გრიპის ინფექციის დროს, Lactobacillus სხვა შტამები ცხვირის ლიმფოციტების მიერ TNF-α და IFN-γ გამომუშავებას აძლიერებენ [61]. Lactobacillus შემცველი პრობიოტიკური კოქტეილის პერორალურმა მიღებამ აღადგინა იმუნური პასუხი და სასიგნალო გზების გააქტიურება გააძლიერა, რომლებიც ერთჯაჭვიანი რნმ ვირუსის ამოცნობას უკავშირდება [62]. პრობიოტიკების მიღების ალტერნატიული მიდგომა, იმუნური რეაქციების დასარეგულირებლად ადგილობრივი მეტაბოლური გარემოს შეცვლაა. ბოლო მოხსენებამ აჩვენა, რომ ცხოველებში, რომლებიც ბოჭკოვანი საკვებით იკვებებიან, SCFA-ების გამომუშავება გაიზარდა, რამაც CD8+ T უჯრედების ანტივირუსული იმუნური პასუხის გაძლიერება და გრიპის ინფექციის დროს ნეიტროფილების შუამავლობით ფილტვის დაზიანების შემცირება გამოიწვია, რაც გადარჩენის გაუმჯობესებას იწვევს [63]. ამრიგად, პოსტვირუსული ბაქტერიული ინფექციების სიხშირის შემცირების ერთ-ერთი სტრატეგია პირველადი ვირუსული ინფექციის სიმძიმის შეზღუდვაა.

თუმცა, ანტივირუსული იმუნური პასუხების გააქტიურება, I და II ტიპის IFN-ების ჩათვლით, მეორადი ბაქტერიული პნევმონიისადმი მგრძნობელობის გაზრდას უკავშირდება [64, 65]. ამრიგად, კიდევ ერთი სტრატეგია პნევმონიის საერთო ბაქტერიული მიზეზების წინააღმდეგ იმუნური რეაქციების გაძლიერებაა. ერთმა ჯგუფმა ხელახლა მოახდინა ანტიბიოტიკებით ნამკურნალევი ან მიკრობებისგან თავისუფალი თაგვების კულტივირებადი კომენსალური ბაქტერიების ჯგუფებით ხელახალი კოლონიზაცია და აღმოაჩინა, რომ Lactobacillus reuteri, Enterococcus faecalis, Lactobacillus crispatus და Clostridium orbiscindens, რომლებიც NOD2-ის ძლიერი სტიმულატორები არიან (ანუ მურამილ დიპეპტიდის ციტოსოლური რეცეპტორები, რომელიც გარკვეული ბაქტერიების უჯრედის კედლებში გვხვდება), შეუძლიათ ბაქტერიული პნევმონიისგან დაცვა, GM-CSF წარმოების გაძლიერებით [66]. მნიშვნელოვანი საკითხები, რომლებიც აუცილებლად უნდა იქნას შესწავლილი, არის ვირუსით გამოწვეული ცვლილებების კავშირი ნაწლავის მიკრობიომში იმუნურ დეფექტებთან,

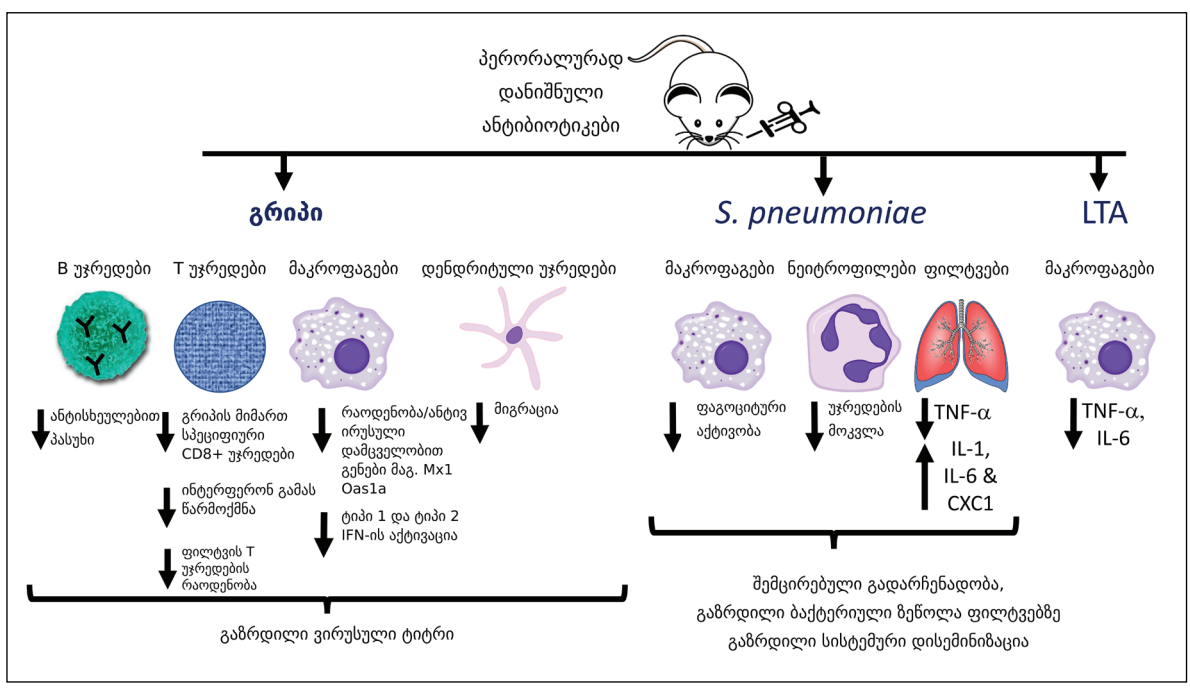
რომლებიც ხელს უწყობენ მეორადი ბაქტერიული პნევმონიის განვითარებას, ან შესაძლებელია თუ არა ვირუსით ინფიცირებულ მასპინძლებში დაქვეითებული ანტიბაქტერიული დაცვის აღდგენა, მიკრობიომის გარკვეული კომპონენტების გაზრდით.

სასუნთქი გზების მიკრობიომა

სასუნთქი გზების მიკრობიომი ასევეა გამოკვლეული ვირუსული ინფექციების კონტექსტში. მისი როლი მეორადი ბაქტერიული პნევმონიის განვითარებაში, გრიპის და სხვა მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციების შემდეგ, გაურკვეველია. სასუნთქი გზები ეგზოგენურ მიკრობებთან უწყვეტი კონტაქტის მთავარი ადგილია. როგორც ნაწლავის შემთხვევაში, სასუნთქი გზების ლორწოვან ინტერფეისზე არსებული იმუნიტეტი კომენსალური და არაინვაზიური მიკრობების ტოლერანტობისა და პათოგენების მიმართ იმუნური აქტივაციის მუდმივი ბალანსია. URT-ს და LRT-ს მიკრობული საზოგადოების მსგავსი შემადგენლობა აქვთ, თუმცა, ჯანმრთელ მასპინძლებში მიკრობების რაოდენობა პირველში გაცილებით მაღალია. ცნობილია რამდენიმე ფაქტორი, რომლებიც სასუნთქი გზების მიკრობიომის შემადგენლობაზე ახდენს გავლენას, მათ შორის, ინფექციის ისტორია, ასაკი, გენეტიკა და ფილტვის სტრუქტურული დაავადება.

URT ურთიერთდაკავშირებული სისტემაა, რომელიც წინა ნესტოების, ცხვირის ღრუს, ცხვირ-ხახის, სინუსების, ევსტაქის მილის, შუა ყურის ღრუს, პირის ღრუს, პირ-ხახისა და ხორხისგან შედგება, რომელთაგან თითოეული განსხვავებულ ნიშას წარმოადგენს, საკუთარი მიკრობული საზოგადოებებით. ჯანმრთელ მოზრდილებში, ცხვირის ღრუში არსებული ბაქტერიები, როგორც წესი, კანს, ძირითადად Actinobacteria-ს წევრებს უკავშირდება (მაგ., Corynebacterium spp., Propionibacterium spp.), შემდეგ კი Firmicutes (მაგ., Staphylococcus spp.) და Proteobacteria-სთან [67-69]. პირ-ხახა Firmicutes, Proteobacteria და Bacteroidetes-ის წევრებს, მათ შორის Streptococcus, Neisseria, Haemophilus და Lachnospira spp. მოიცავს [68, 70, 71]. ცხვირ-ხახა ამოფენილია კანი და პირის ღრუს ამომფენი ხაზებით - მაგ., Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium, და Prevotella [70, 72, 73]. URT-ისთვის კომენსალურია პათოგენების შეზღუდული რაოდენობა, მათ შორის, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitides და Haemophilus influenzae.

ჯანმრთელ ადამიანებში მიკრობული საზოგადოების სიმდიდრე (ანუ ბაქტერიული ტაქსონების საერთო რაოდენობა) LRT-ში უფრო დაბალია, ვიდრე URT-ში [70, 74-76]. იმ დოგისგან განსხვავებით, რომ ნორმალური ჯანსაღი ფილტვები სტერილური გარემოა, ფილტვის განსხვავებული და გარკვეულწილად დინამიკური მიკრობიომი შეიძლება სექვენირების ტექნოლოგიის გამოყენებით იდენტიფიცირდეს, ამასთან, მიკროასპირაცია URT-დან LRT-მდე მიკრობული მიგრაციის ძირითად გზას წარმოადგენს [76, 77]. ჯანმრთელ ფილტვებში ძირითადი ფილა Bacteroidetes და Firmicutes-ია, რომლებიც ძირითადად მოიცავს Prevotella, Veillonella, და Streptococcus [78-80]. სასუნთქი გზების ქრონიკული დაავადებების მქონე პირებს (მაგ., კისტური ფიბროზი,



სურათი 2 | ანტიბიოტიკების წინასწარი მკურნალობის ეფექტები გრიპის, Streptococcus pneumoniae და ლიპოტეიქოინის მჟავას (LTA) მიმართ იმუნურ პასუხებზე. რესპირატორული პათოგენების იმუნურ პასუხებზე ნაწლავის მიკრობიომის ზემოქმედება გამოკვლეულია, ნაწლავის ფლორაში ცვლილებების წარმოსაქმნელად პერორალური ანტიბიოტიკების შეყვანის გზით, რასაც თან სდევს მწვავე ინფექცია და მასპინძლის იმუნური პასუხების შედარებით ანტიბიოტიკებით წინასწარ არანამკურნალევ ცხოველებთან ანალიზით. ანტიბიოტიკებით ნამკურნალევ ცხოველებში, TLR ლიგანდებით ex vivo სტიმულაციის შემდეგ, თანდაყოლილი და ადაპტური იმუნური რეაქციის მრავალი ასპექტი იცვლება, მათ შორის, ანტისხეულების წარმოების დაქვეითება, ფაგოციტური აქტივობის დაქვეითება და ანთებითი ციტოკინის გამომუშავების დაქვეითება თანდაყოლილი იმუნური უჯრედების მიერ (მაგ., ალვეოლარული და პერიტონეალური მაკროფაგები).

COPD) ფილტვებში ბაქტერიების მომატებული პოპულაცია [77] და განსხვავებები აქვთ გარკვეული სახეობების შედარებით სიმრავლეში [81]. შინაგანი ან გარეგანი ფაქტორების გამო სასუნთქი გზების კლირენსის დარღვევა ბაქტერიების ისეთი სახეობების გამრავლებას იწვევს, რომლებსაც შეუძლიათ ზრდის ეს შესაძლებლობა გამოიყენონ [82]. ჯერ კიდევ შესწავლას ექვემდებარება, თუ როგორ მოქმედებს რესპირატორული ვირუსული ინფექცია მიკრობული საზოგადოებების მრავალფეროვნებაზე და ვირუსით გამოწვეული დისბიოზი ახდენს თუ არა გავლენას იმუნურ ფუნქციებზე. მიუხედავად ამისა, URT-ის ბაქტერიული კოლონიზაცია ზოგადად განიხილება, როგორც პირველი ნაბიჯი ინვაზიური ბაქტერიული ინფექციების განვითარებაში [83, 84], რესპირატორული ვირუსული ინფექციის შემდეგ მეორადი ბაქტერიული ინფექციების ჩათვლით. ბაქტერიების სიმრავლე, სახეობების მრავალფეროვნება და ფაქტორები, რომლებიც შემდგომ ინფექციებზე იმუნურ პასუხს აყალიბებენ, უფრო დეტალურად ქვემოთ განიხილება.

URT მიკრობიომის კვლევები რესპირატორული ვირუსული ინფექციის დროს

ადამიანის ორგანიზმში რესპირატორული ვირუსები URT-ის მეშვეობით შედიან და სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციების ყველაზე გავრცელებულ ტიპს წარმოადგენენ. ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმი, რომლითაც გრიპმა და სხვა ვირუსულმა ინფექციებმა შეიძლება ინფიცირებულ მასპინძლების მეორადი ბაქტერიული პნევმონიისკენ მიდრეკილება მოახდინოს, ზედა სასუნთქი გზების მიკრობული შემადგენლობის შეცვლა, პათოგენების გაძლიერებული ზრდის ხელშეწყობა და LRT-ში დიდი ბაქტერიული დატვირთვის შემდგომ შესვლის ხელშეწყობაა [85]. ეს ნაწილი უახლეს ლიტერატურას განიხილავს იმის შესახებ, თუ როგორ შეცვალა მწვავე რესპირატორულმა ვირუსულმა ინფექციებმა URT მიკრობიომი.

ჯვარედინი კვლევები

თუ გავითვალისწინებთ ეპითელიუმთან ბაქტერიული მიმაგრების გაძლიერებაზე ვირუსების ზემოქმედებას [86-88], გასაკვირი არაა, რომ მრავალმა კვლევამ როგორც ადამიან სუბიექტებზე, ისე ცხოველთა მოდელებზე აჩვენა, რომ ვირუსული ინფექციები პოტენციურად პათოგენური ბაქტერიების კოლონიზაციას უკავშირდება (ცნობილი, როგორც „პათობიონტები“). შედარებითმა ანალიზმა, ზრდასრულ პაციენტებში გრიპის A ინფექციით ან მის გარეშე სპეციფიკური ბაქტერიების გამოსავლენად qPCR-ის გამოყენებით, აჩვენა, რომ Staphylococcus aureus, S. pneumoniae და H. influenzae შესაბამისად, ინფიცირებული პაციენტების 12%, 24% და 32%-ში იყო, არაინფიცირებული პაციენტების 5%, 11% და 10%-თან შედარებით [89]. ექსპერიმენტულ ინ ვიტრო მოდელებში, ვირუსული ინფექციები URT-ში სხვადასხვა ბაქტერიების [90-95], მათ შორის, S. pneumoniae და H. influenzae კოლონიზაციის მაჩვენებელს ზრდის [86-88]. ბავშვებში გრიპი S. pneumoniae-ის ცხვირ-ხახის ტიტრის 15-ჯერ გაზრდასთან ასოცირდება [96]. ანალოგიურად, ცხოველურმა მოდელებმა დაადასტურა, რომ ვირუსული ინფექცია, განსაკუთრებით გრიპი, URT-ში ბაქტერიების კოლონიზაციის მაჩვენებელს ზრდის, რაც მეორადი ბაქტერიული ინფექციების რისკს ზრდის [97-99]. პნევმოკოკური კოლონიზაციის მაღალი სიმკვრივე რესპირატორული ვირუსის კოინფექციას და ინვაზიურ პნევმოკოკურ პნევმონიას უკავშირდება, ასაკისა და სქესის რეგულირების შემდეგ [85]. სხვა შემთხვევის საკონტროლო კვლევამ, რომელიც პნევმონიისა და მის გარეშე ცხვირ-ხახის ბაქტერიებს ადარებდა, ასევე აღმოაჩინა კავშირი S. pneumoniae-ით ცხვირ-ხახის დატვირთვას, მაგრამ არა H. influenza-სა და M. catarrhalis-სა და ვირუსულ კოინფექციასა და პნევმონიას შორის [96]. გარდა ამისა, ვირუსულმა ინფექციებმა შესაძლოა ბაქტერიების გადაცემა გააძლიეროს. S. pneumoniae-ით კოლონიზებული და 3 დღის შემდეგ გრიპის A ვირუსით ინფიცირებული თაგვების კვლევაში, S. pneumoniae-ის გადაცემა მხოლოდ მაშინ მოხდა, როდესაც ყველა თაგვი ინფიცირებული იყო გრიპით და დაიბლოკა გრიპის მანეიტრალიზებელი ანტისხეულით [95]. თუმცა, მიუხედავად იმისა, რომ ვირუსული ინფექციების დროს სპეციფიკურმა ბაქტერიებმა შეიძლება კონკურენტული უპირატესობა მოიპოვონ, ეს საყოველთაოდ არ ახდენს ტრანსლირებას ყველა ბაქტერიული ტაქსონის შემთხვევაში. რესპირატორული ვირუსული ინფექციების მქონე და არმქონე სუბიექტების ბოლოდროინდელმა კვლევამ ვირუსით ინფიცირებულ სუბიექტებში ცხვირ-ხახირს ნიმუშებიდან ბაქტერიების უფრო ნაკლები საერთო რაოდენობა აჩვენა, არაინფიცირებულ კონტროლთან შედარებით [100].

კავშირი მწვავე ვირუსულ ინფექციებსა და ბაქტერიულ კოლონიზაციას შორის ორმხრივია. ბაქტერიულ მატარებელს ან მათ ლიგანდებს შეუძლიათ ვირუსული ინფიცირების მაჩვენებელი გაზარდონ ან შეამცირონ, რითაც ვირუსულ ინფექციაზე მასპინძლის შემდგომი იმუნური პასუხი დადებითად ან უარყოფითად აისახება. სასუნთქ გზებში ვირუსის რეპლიკაცია შეიძლება S. pneumoniae-ს ზემოქმედებით გაძლიერდეს [101]. პაციენტები, რომლებიც S. pneumoniae-ის მატარებლები არიან, უფრო მეტი ალბათობით წააწყდებიან მწვავე რესპირატორული დაავადების ეპიზოდებს, ვიდრე კოლონიზაციის გარეშე [102]. გარდა ამისა, სასუნთქ გზებში არსებულ ბაქტერიებს ვირუსული ინფექციის წინააღმდეგ მასპინძლის პასუხების მოდულირება შეუძლიათ. ცხვირ-ხახის კომენსალის არსებობა თაგვებს RSV-ით გამოწვეული სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობისგან იცავდა. RSV-ით ინფიცირებულმა თაგვებმა, რომლებსაც ცხვირ-ხახაში Streptococcus viridans დაქვეითება ჩაუტარდათ ანტიბიოტიკებით, ანთებითი

ლიმფოციტების რაოდენობის და სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობის ზრდა და მარეგულირებელი T უჯრედების რაოდენობის და ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი-β წარმოების შემცირება აჩვენეს [103]. სხვებმა აჩვენეს, რომ S. aureus-ით URT-ის კოლონიზაცია, თაგვებში მკვეთრად ამცირებს გრიპით გამოწვეულ ფილტვის მწვავე დაზიანებას და სიკვდილიანობას, C-C ქემოკინის რეცეპტორის ტიპის 2+ დიფერენციაციის კლასტერის (CD)11b+ მონოციტების ქვეჯგუფის ფილტვებში რეკრუტირებისა და M2 ფენოტიპის მაკროფაგის ინდუცირების გზით [104].

შემდეგი თაობის 16S rRNA სექვენირების ხელმისაწვდომობით, მიკრობიომზე დაფუძნებული კვლევები ცდილობდნენ გაერკვიათ ვირუსული ინფექციების დროს თითოეული ანატომიური ნიშის ბაქტერიულ საზოგადოებაში ცვლილებების გლობალური შაბლონები, როგორიცაა ცვლილებები მრავალფეროვნებაში. მრავალფეროვნება შეიძლება სხვადასხვა ინდექსის გამოყენებით შეფასდეს, როგორებიცაა მიკრობიომის უნიკალური სახეობების მთლიანი რაოდენობა (მაგ., სიმდიდრე) ან სხვა საზომები, რომლებიც როგორც სიმდიდრეს, ისე საზოგადოების წევრების შედარებითი სიმრავლის თანასწორობას (მაგ., შენონის ინდექსი) ითვალისწინებენ. მიკრობიომის ანალიზის შედეგებმა, ვირუსით ინფიცირებული სუბიექტების ჯანსაღ კონტროლებთან შედარებისას, მრავალფეროვნების თანმიმდევრული ცვლილებები არ აჩვენა. ეს გასაკვირი არცაა, ამონარჩევი სუბიექტების ცვალებადობის, ვირუსული ინფექციების ტიპსა და სიმძიმეს შორის, ნიმუშის შეგროვების ტიპის, დროისა და ანალიზის მეთოდოლოგიის განსხვავებების გათვალისწინებით. ზოგიერთ კვლევაში, ბაქტერიული მრავალფეროვნების მატება გრიპის სიმძიმის ზრდას უკავშირდებოდა. ფრანგულმა კვლევამ გრიპის გამო ჰოსპიტალიზებულ ბავშვებში, გრიპის სიმძიმის ზრდასთან ერთად, ცხვირ-ხახის მიკროფლორის გაზრდილი მრავალფეროვნება გამოავლინა [105]. მძიმე გრიპის მქონე ბავშვებს S. aureus-ის შედარებითი სიმრავლის დაქვეითება და Prevotella, Streptobacillus, Porphyromonas, Granulicatella, Veillonella, Fusobacterium, და Haemophilus მომატებული სიმრავლე აღენიშნებოდათ. H7N9 ფრინველის გრიპის მქონე პაციენტების უახლესმა ჩინურმა კვლევამ, H7N9 ინფიცირებული პაციენტების პირ-ხახის მიკრობიომში მნიშვნელოვნად გაზრდილი მრავალფეროვნება აჩვენა, ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით, განსაკუთრებით კი, მეორადი ბაქტერიული პნევმონიის მქონე H7N9 პაციენტებში [106]. ამის საპირისპიროდ, ცხვირ-ხახის ნიმუშების ფრანგულმა კვლევამ და მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციების მქონე პაციენტების პირ-ხახის ნიმუშების სამხრეთ კორეულმა კვლევამ ვირუსული ინფექციების დროს მრავალფეროვნების მაჩვენებლების შემცირება აჩვენა, ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით [71, 100]. ორივე კვლევა მოიცავდა სუბიექტებს, დაწყებული ჩვილებიდან 80 წელზე უფროსი ასაკის ჩათვლით, რაც ზღუდავს დასკვნებს, ასაკთან დაკავშირებული ეფექტების შესახებ. ჯანმრთელ მოხალისეებზე ჩატარებულმა ლონგიტუდურმა კვლევებმა, რომლებმაც გაიარეს რინოვირუსით ექსპერიმენტული თვითინნოკულაცია, ასევე ვერ აჩვენეს მნიშვნელოვანი ცვლილებები URT მიკრობიომის მრავალფეროვნებაში, ხოლო ჯანმრთელ მოზრდილებში LAIV ვაქცინის მიღებამ, ვირუსით ინფიცირების შემდეგ, მრავალფეროვნების მაჩვენებლების ზრდა გამოიწვია [73, 107]. ამგვარად, სხვა დაავადებებისგან განსხვავებით, სადაც შემცირებული მრავალფეროვნება მასპინძლისთვის მავნედ ითვლება, ვირუსული ინფექციების გავლენა მრავალფეროვნებაზე თავისთავად ცვალებადია და ამჟამად არ განიხილება გართულებების რისკის კარგ ინდიკატორად, მეორადი ბაქტერიული პნევმონიის ჩათვლით.

მიკრობიომის თანმიმდევრობის კვლევები მკვლევარებს აგრეთვე აძლევს საშუალებას, დაადგინონ ცვლილებები მრავალ ბაქტერიულ ტაქსონებს შორის ერთდროულად, იმის მიღმა, რაც ინდივიდუალურად შეიძლება კულტივირდეს. ეს მკვლევარებს საშუალებას აძლევს დაადგინონ, ვირუსული ინფექციის დროს ბაქტერიების რომელი ჯგუფები იცვლებიან სინქრონულად და რომლები არსებობენ ერთმანეთთან კონკურენციაში. ამ ინფორმაციამ შეიძლება გავლენა იქონიოს პრობიოტიკური თერაპიის განვითარებაზე (როგორც ქვემოთ იქნება განხილული). საფრანგეთში მეტაგენომიკაზე დაფუძნებულმა უახლესმა კვლევამ დადასტურებული რესპირატორული ვირუსული ინფექციების მქონე სუბიექტების ცხვირ-ხახის ნიმუშებში S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis და Klebsiella pneumoniae-ით გამდიდრება მოახსენა, ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით [100]. 2009 წლის გრიპის A H1N1 პანდემიური ვირუსული ინფექციის მქონე და არმქონე პნევმონიით დაავადებული პაციენტების პირ-ხახის მიკრობიომის გამოკვლევამ აჩვენა, რომ Firmicutes (რომლებიც მოიცავს Staphylococcus და Streptococcus spp.) და Proteobacteria (ძირითადად, Pseudomonas amygdali, P. fluorescens, Pseudomonas sp. UK4, Acinetobacter baumanii და A. junii) - გრიპის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად გამდიდრდა [108]. 2009 წლის პანდემიური H1N1 გრიპით ინფექციის მქონე პაციენტების კიდევ ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ ზემო სასუნთქი გზების (ცხვირის და ცხვირ-ხახის ნიმუშები) უპირატესი ფილა პაციენტებში, რომლებიც პანდემიური H1N1-ის მატარებლები არიან, Actinobacteria, Firmicutes, და Proteobacteria იყო, თუმცა, ამ კვლევაში ჯანმრთელი კონტროლი არ იყო ჩართული; თუმცა, ავტორები გვამცნობენ, რომ გრიპი, სავარაუდოდ, Proteobacteria გაფართოებასთან ასოცირდება, რომელიც ჯანმრთელ მასპინძლებში ზოგადად უფრო ნაკლებადაა გავრცელებული. ამ დასკვნებს მხარს უჭერს სხვა ჯგუფი, რომელმაც დაადგინა, რომ Moraxella და Enterobacter spp. (რომლებიც კლასიფიცირებულია როგორც Proteobacteria) ცხვირ-ხახის ნიმუშებში ყველაზე მეტად წარმოდგენილი ბაქტერიები იყო,

რომლებიც მიღებულ იქნა პანდემიური H1N1 გრიპის მქონე პაციენტებისგან [110]. თუმცა, ამ კვლევებმა აჩვენა, რომ იყო მნიშვნელოვანი სუბიექტთაშორისი ცვალებადობა, რაც ლონგიტუდური კვლევების საჭიროებას უსვამს ხაზს, ვირუსული ინფექციის შემდეგ ცვლილებების გასაშიფრად.

მკვლევარები ასევე ცდილობდნენ დაედგინათ, კონკრეტული ვირუსები უკავშირდება თუ არა გარკვეული ბაქტერიული ტაქსონის გამდიდრებასთან. ავსტრალიაში აბორიგენი და არააბორიგენი ბავშვების ცხვირ-ხახის ნაწილში hRV-სა და S. pneumoniae-ს, H. influenza-სა და Moraxella catarrhalis-ს შორის, ასევე, ადენოვირუსსა და M. catarrhalis-ს შორის დადებითი ასოციაციები გამოვლინდა [111]. სხვა კვლევამ, რომელმაც პჯრ პანელით 20 რესპირატორული ვირუსის არსებობა და ბავშვების ცხვირ-ხახაში ბაქტერიული მტარებლობის გავრცელება გამოიკვლია, ძლიერი დადებითი კავშირი აღმოაჩინა S. aureus კოლონიზაციასა და გრიპის ვირუსს შორის [112]. უფრო მეტიც, S. pneumoniae კოლონიზაცია დადებითად უკავშირდებოდა hRV და ენტეროვირუსების არსებობას; H. influenzae დადებით კავშირში იყო hRV-სთან და RSV-თან; ხოლო M. catarrhalis კოლონიზაცია დადებითად უკავშირდებოდა კოროვირუსებსა და ადენოვირუსებს. 16s rRNA სექვენირებაზე დაფუძნებულმა კვლევამ, რომელიც მწვავე RSV ან hRV რესპირატორული ინფექციების მქონე ჩვილებში ჩატარდა, მოგვახსენა, რომ RSV-ის მქონე ჩვილებს Staphylococcus spp-ის მნიშვნელოვნად მაღალი სიმრავლე ჰქონდათ, hRV-ით ინფიცირებულ ჩვილებთან შედარებით [113]. 57 ჯანმრთელი უსიმპტომო ინდივიდისა და გრიპის ვირუსის, პარაგრიპის, hRV, RSV, კორონავირების, ადენოვირუსის ან მეტაპნევმოვირუსის მქონე 59 პაციენტის URT ბაქტერიული შემცველობის ანალიზმა, კულტურისგან დამოუკიდებელი პიროსექვენირების მეშვეობით, ექვსი განსხვავებული ბაქტერიული პროფილი გამოავლინა - მ.შ., Streptococcus + Haemophilus + Neisseria, Streptococcus, Moraxella, Haemophilus და Klebsiella. თუმცა, ეს პროფილები არ უკავშირდებოდა ვირუსის ტიპთს, თუმცა კავშირში იყო სუბიექტების ასაკთან [71].

იმის გათვალისწინებით, რომ ადამიანთა მრავალი კვლევა ჯვარედინი ხასიათისაა, გაურკვეველი რჩება, პოსტვირუსული ბაქტერიული პნევმონია შეიძლება იყოს თუ არა ვირუსული ინფექციების შედეგი, რომელიც ბაქტერიების კოლონიზაციას ან შეგროვებას აძლიერებს, კოლონიზებული ბაქტერიები რესპირატორული ვირუსული ინფექციების მიმართ მასპინძლის მგრძნობელობაზე ახდენენ გავლენას, თუ ორივე მათგანის კომბინაცია. ვირუსული ინფექციების დროს მიკრობიომის შესწავლის კიდევ ერთი გამართულებელი ფაქტორი, განსაკუთრებით ჯვარედინ კვლევებში, ისაა, რომ ჯგუფები კარგად არაა კონტროლირებადი და ნიმუშების რაოდენობა შედარებით მცირეა რაოდენობის იმ ცვლადების გათვალისწინებით, რომლებმაც შეიძლება გავლენა მოახდინონ სასუნთქი გზების მიკრობიომზე – როგორებიცაა ასაკი, სქესი, პირის ღრუს ჰიგიენა და ცხვირში ჩიჩქვნის ჩვევები, ჯანდაცვაზე დაფუძნებული დასაქმების სტატუსი, მოწევის სტატუსი, მედიკამენტების გამოყენება, მცირეწლოვან ბავშვებთან კონტაქტი და ა.შ. ვირუსული ინფექციის ძირითადი ტიპი, ინფექციის დაწყების შემდეგ ნიმუშის აღების დრო, ინფექციის სიმძიმე და ანტიმიკრობული საშუალებების თანმხლები გამოყენება დამატებით სხვა დამაბნეველი ფაქტორებია. ეს შეიძლება ვირუსული ინფექციების მქონე პაციენტებში მიკრობიომის კვლევების უაღრესად ცვლად და ზოგჯერ განსხვავებული დაკვირვებების საფუძველს წარმოადგენდეს.

ლონგიტუდური კვლევები

არსებობს რამდენიმე კლინიკური კვლევა, რომლებიც მწვავე ვირუსული ინფექციის მქონე სხვაგვარად ჯანმრთელ პირებში საბაზისო პრე- და პოსტინფექციურ მიკრობიომებს ადარებდნენ, ინფექციამდე სინჯის აღების სირთულის გამო. თუმცა, შედარებით ცოტა ხელმისაწვდომი კვლევა გვაწვდის ინფორმაციას, დროთა განმავლობაში ბაქტერიების კოლონიზაციის შაბლონების დინამიკურობასა და სტაბილურობაზე და ცვლის თუ არა, და როგორ ცვლის ამ შაბლონებს მწვავე ვირუსული ინფექციების მიერ გამოწვეული დარღვევები. ჯანმრთელ ბავშვებში ცხვირ-ხახის მიკრობიოტებს შორის ძირითადი ფილა Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, და Fusobacteria-ია, უპირატესი გვარით Moraxella, Haemophilus, Streptococcus, Flavobacteria, Dolosigranulum, Corynebacterium, და Neisseria. ცვლილებები მიკრობიომის მრავალფეროვნებაში ცხვირ-ხახის სეზონების განმავლობაში შეინიშნებოდა, როდესაც შემოდგომა-ზამთარში Proteobacteria და Fusobacteria დომინირებდნენ, ხოლო გაზაფხულზე - Bacteroidetes და Firmicutes; ეს განსხვავებები ბოლოდროინდელი ანტიბიოტიკებისა და ვირუსული კოინფექციისგან დამოუკიდებელი იყო [114]. თუმცა, ასთმით დაავადებული 40 ბავშვისა და მოზარდისგან 5,5-6,5 თვის განმავლობაში აღებული ცხვირ-ხახის ორი გამონარეცხის სხვა ანალიზმა სეზონების მიხედვით მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ აჩვენა ცხვირ-ხახის მიკრობიომის მრავალფეროვნებაში, თუმცა, Haemophilus, Moraxella, Staphylococcus, და Corynebacterium შედარებითი სიმრავლე მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა ზაფხულისა და შემოდგომის ნიმუშები და ასაკობრივ ჯგუფებს შორის. უფრო მეტიც, პაციენტების 87.5%-ში ოპერაციული ტაქსონომიური ერთეულები (OTUs) დროის წერტილებს შორის მნიშვნელოვნად იცვლებოდა [115]. ჯანდაცვის უსიმპტომო პროფესიონალებში ზამთრისა და ზაფხულის თვეებში ბაქტერიული და ვირუსული დატვირთვის სიხშირისა და სეზონური ცვალებადობის კვლევამ აჩვენა, რომ ზამთარში ტესტირებული 100 სუბიექტიდან, 34 მინიმუმ ერთი ბაქტერიული სახეობით იყო კოლონიზებული, ხოლო 11 დადებით შედეგს აჩვენებდა ერთ ვირუსზე მაინც. ყველაზე

ხშირად გამოვლენილი პათოგენები იყო მეთიცილინ-რეზისტენტული Staphylococcus aureus (MRSA), M. catarrhalis და კორონავირუსი. ამის საპირისპიროდ, ზაფხულის განმავლობაში ტესტირებული 100 სუბიექტიდან, 37-ს ჰქონდა მინიმუმ ერთი ბაქტერია (ძირითადად MRSA და K. pneumoniae), ხოლო ოთხს - ტესტის დადებითი შედეგი ერთ ვირუსზე [116].

რამდენიმე უფრო ფართომასშტაბიანმა ობსერვაციულმა კვლევამ, ძირითადად პედიატრიულ პოპულაციებზე, ვირუსული ინფექციების დროს ბაქტერიების კოლონიზაციის დროებითი ბუნებრივი შაბლონები გამოიკვლია. ერთმა კლინიკურმა კვლევამ URT ინფექციის მქონე და ჯანმრთელი ბავშვების ცხვირ-ხახაში შეაფასა S. pneumoniae, H. influenzae და M. catarrhalis-ის არსებობა და სიმკვრივე, და მოახსენა, რომ ამ ბაქტერიებით კოლონიზებული ბავშვების წილი ინფექციის დროს უფრო მაღალი იყო, ვიდრე უსიმპტომო ობსერვაციული ვიზიტების დროს. ყოველი ვიზიტის დროს, როდესაც ვირუსი გამოვლინდა, ყველა ბაქტერიული სახეობის საშუალო სიმკვრივე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო. საინტერესოა, რომ კოლონიზებული ბავშვების პროცენტული მაჩვენებელი და ბაქტერიების სიმკვრივე ასევე უფრო მაღალი იყო უსიმპტომო ვიზიტებისას, რომლებშიც ვირუსი გამოვლინდა, ვიდრე იმ ვიზიტებისას, როდესაც ვირუსი არ გამოვლენილა [117]. კიდევ ერთმა კვლევამ პატარა ბავშვებიან 31 ოჯახში, რომლებიც იყენებდნენ ცხვირის ნაცხის ლონგიტუდურ სინჯს, აჩვენა, რომ რინოვირუსული ინფექცია S. pneumoniae-ის საზოგადოებისგან გაზრდილ მიღებას, ასევე, ოჯახში S. pneumoniae-ის გაზრდილ გადაცემას უკავშირდებოდა [118].

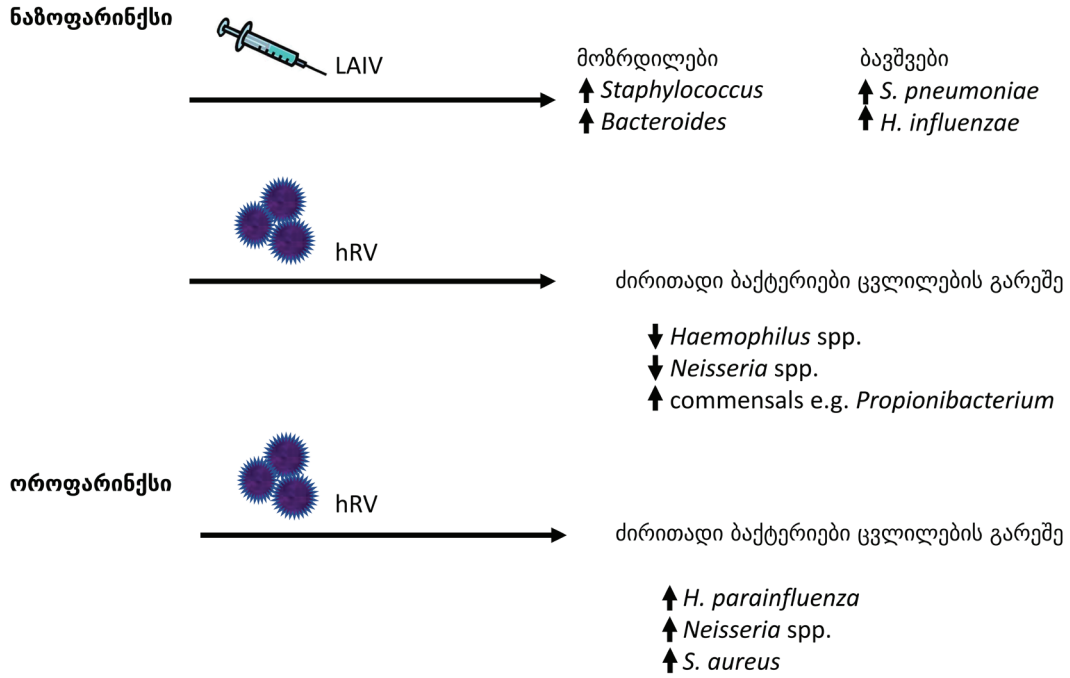
სხვა ჯგუფებმა URT-ში hRV-ის ექსპერიმენტული ინოკულაციის ეფექტი გამოიკვლიეს (ნესტოებში) (ნახატი 3). ამ კვლევებმა ცხვირ-ხახის ნიმუშებში [73] ან ყელის ნაცხებში [119] წაკითხვის საერთო რაოდენობაში ან ძირითად ფილებში (მაგ., Actinobacteria, Firmicutes, და Proteobacteria) მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ მოიხსენია დროთა განმავლობაში. პირ-ხახის განყოფილებაში, რინოვირუსული ინფექცია უკავშირდებოდა H. parainfluenzae-ს, Neisseria subflava-ს შედარებითი სიმრავლის გარდამავალ ზრდას და S. aureus-ის ზრდის სუსტ ტენდენციას [119]. 60 დღისთვის ამ ბაქტერიების სიმრავლე საწყის დონეს დაუბრუნდა. ცხვირ-ხახის სინჯის აღებამ სრულიად საპირისპირო შედეგები აჩვენა, Haemophilus და Neisseria spp-ის შემცირებული ფარდობითი სიმრავლით, მაგრამ hRV ინფექციის შემდეგ, Propionibacterium - ცხვირის ნორმალური კომენსალი გაიზარდა, [73]. სტაფილოკოკებში განსხვავებები არ დაფიქსირებულა. თუმცა, ორივე კვლევაში სუბიექტების რაოდენობა მცირე იყო, რაც დროთა განმავლობაში ცვლილებების გამოვლენის ძალას ზღუდავდა.

ნაჩვენებია, რომ ცხვირ-ხახის მიკრობიოტის შემადგენლობა გრიპის ვაქცინაციის შედეგად შეიცვალა (სურათი 3). ცხვირში ჩაწვეთებული ცოცხალი დასუსტებული გრიპის ვაქცინის (LAIV) შეყვანამ, S. pneumoniae-ის ცხვირის კოლონიზაციის სიმკვრივე გაზარდა სუბიექტებში, რომლებიც ვაქცინაციის დროს ამ ბაქტერიის მატარებელნი იყვნენ, და გარდამავლად გაზარდა H. influenza-ით კოლონიზაციის სიხშირე [120]. ჯანმრთელ ზრდასრულ მოხალისეებში ნანახი იყო, რომ LAIV-ის ინტრანაზალური შეყვანა შედეგად ცხვირ-ხახის მიკრობიომის მრავალფეროვნების ზრდას, ასევე, სტაფილოკოკისა და ბაქტერიოიდების შედარებით სიმრავლეს იწვევდა [107]. ეს ცვლილებები არ შეინიშნებოდა სუბიექტებში, რომლებსაც მარილიან ცხვირის სპრეის აძლევდნენ. თაგვის მოდელში, ცხვირ-ხახაში LAIV-ის შეყვანის შემდეგ ბაქტერიების სიმკვრივე 100 000-ჯერ გაიზარდა, გრიპისადმი ნაივურ მასპინძლებთან შედარებით და S. pneumoniae ან S. aureus-ის მატარებლობის ხანგრძლივობა ასევე 2-დან 5-ჯერ გაიზარდა [121].). თუმცა, სისტემურ ვაქცინაციას ასევე შეუძლია URT მიკრობიომი შეცვალოს. ჯანმრთელი სუბიექტების ლონგიტუდურმა კვლევამ მნიშვნელოვანი კავშირი აჩვენა Lactobacillus helveticus, Prevotella melaninogenica, Streptococcus infantis, Veillonella dispar და Bacteroides ovatus და გრიპის სპეციფიკურ H1 და H3 IgA ანტისხეულების რეაქციებს შორის [122]. ამრიგად, აღსანიშნავია, რომ შედარებით რბილმა ვირუსულმა სტიმულმა, როგორიც გრიპის ვაქცინაა, შეიძლება URT მიკრობიომში შესამჩნევი ცვლილებები გამოიწვიოს.

მიუხედავად იმისა, რომ მონაცემები ჯერ კიდევ წინასწარია, ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ანტივირუსული იმუნური აქტივაცია URT მიკრობიომში ცვლილებებს და პოტენციური პათოგენებით კოლონიზაციას უწყობს ხელს, როგორიცაა S. aureus. S. Aureus-ით ცხვირის კოლონიზაციის თაგვის მოდელში, I ტიპის IFN რეცეპტორის არარსებობა ბაქტერიების მდგრადობის შემცირებას უკავშირდებოდა [107]. III ტიპის IFN-მ, რომელიც ასევე გრიპის ინფექციების დროს ინდუცირდება, ცხვირის მიკრობიომში ცვლილებები გამოიწვია, მათ შორის, კულტივირებადი ბაქტერიების რაოდენობის გაზრდა. ზედა სასუნთქ გზებში S. aureus-ის მდგრადობის ზრდა, ისევე როგორც S. aureus პნევმონიის გაზრდილი რისკი, გრიპით ინფიცირებულ ველური ტიპის თაგვებში დაფიქსირდა, იმ თაგვებთან შედარებით, რომლებსაც III ტიპის IFN რეცეპტორები არ ჰქონდათ [123]. თუმცა, ამჟამად გაურკვეველია, რამდენად ცვლის URT მიკრობიომში ვირუსით გამოწვეული ცვლილებები შემდგომ იმუნურ პასუხებს, მეორადი ბაქტერიული ინფექციების მიმართ.

LRT მიკრობიომის კვლევები რესპირატორული ვირუსული ინფექციის დროს

URT მიკრობიომის კვლევებთან შედარებით, ვირუსული ინფექციების შემდეგ LRT მიკრობიომის კვლევები შედარებით მწირია, ფილტვებიდან დაუბინძურებელი ნიმუშების მიღების სირთულის გამო. ხელსაყრელი ნიმუშები, როგორიცაა ნახველი, პირის ღრუში დაბინძურებას განიცდის, მაგრამ ბრონქოსკოპიური ნიმუშები ინვაზიური და



სურათი 3 | ცვლილებები ადამიანის ზედა სასუნთქი გზების მიკრობიომში, ვირუსული ზემოქმედების შემდეგ. იმის გათვალისწინებით, რომ ბაქტერიული პნევმონია ხშირად ასპირირებული ბაქტერიული პათოგენების შედეგად წარმოიქმნება, პოტენციური მექანიზმი, რომლითაც ვირუსულმა ინფექციებმა შეიძლება მეორადი ბაქტერიული ინფექციების რისკი გაზარდოს, ბაქტერიული პათოგენებით ზედა სასუნთქი გზების გაზრდილი კოლონიზაციაა. ადამიანებში, ცოცხალი დასუსტებული გრიპის ვაქცინა (LAIV) და ადამიანის რინოვირუსი (hRV) ადგილობრივ მასპინძელ ბაქტერიულ საზოგადოებას არღვევს, ისეთი პოტენციური პათოგენების (ან პათობიონტების) შედარებითი სიმრავლის გაზრდით, როგორიცაა სტაფილოკოკები და ნეისერია. აქ წარმოდგენილია ზედა სასუნთქი გზების მიკრობიომის ძირითადი ცვლილებები.

რეგულარული მოხმარებისთვის ძვირია. გარდა ამისა, გაურკვეველია ფილტვის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტების მიღმა (მაგალითად, COPD), ფილტვის მიკრობული დატვირთვა საკმარისად მძლავრია თუ არა იმისთვის, რომ ვირუსული ინფექციის დროს იმუნურ პასუხებზე და მეორადი ბაქტერიული ინფექციის რისკზე ძლიერი გავლენა მოახდინოს. როგორც ჩანს, გრიპის ინფექციის თაგვის მოდელის მონაცემები მიუთითებს, რომ გრიპის ინფექციას მხოლოდ მოკრძალებული გავლენა აქვს ბაქტერიების რაოდენობაზე, მრავალფეროვნებასა და ფილტვის მიკრობიომის შემადგენლობაზე [46]. ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე სუბიექტებში (COPD) hRV ინფექციის, განსაკუთრებით, H. influenzae შემდეგ, თუმცა, არა ჯანმრთელ ადამიანებში, საწყის ეტაპზე ბაქტერიული დატვირთვისა და ბაქტერიების ზრდა აღინიშნა [124]. მკვლევარებმა შენიშნეს, რომ როგორც ჩანს, ბაქტერიების ზრდა არსებული საზოგადოებისგან წარმოიშვა. გრიპის ვირუსით წინასწარ ინფიცირებულ თაგვებში ინტრანაზალურად ინოკულირებული S. pneumoniae ჯერ ცხვირის კოლონიზაცია მოახდინა, რასაც რამდენიმე დღის შემდეგ ტრაქეა და ფილტვები მოჰყვა ჩირქოვანი ანთებით. თუმცა, ეს ეფექტი არაინფიცირებულ ცხოველებში არ დაფიქსირებულა. ეს იმაზე მიუთითებს, რომ გრიპის ვირუსით ინფიცირებულ სუბიექტებში პნევმოკოკური ინფექცია შეიძლება თანმიმდევრულად განვითარდეს URT-დან LRT-მდე [97]. ამრიგად, შესაძლებელია, რომ გრიპის ინფექციით დაავადებულ ზოგიერთ პირს ფილტვის მიკრობიომში ცვლილებები განუვითარდეს, მათი URT მიკრობული საზოგადოების ცვლილების შედეგად.

რესპირატორული ვირუსები არა მხოლოდ URT-ში ბაქტერიულ საზოგადოებას ცვლის, არამედ ხელს უწყობს სხვადასხვა მექანიზმებით LRT-ის ბაქტერიულ კოლონიზაციას, რომლებიც ბაქტერიულ კლირენსს აზიანებენ. პირველ რიგში, სასუნთქ გზებში ლორწოს გამომუშავება იზრდება, რათა ინფექციების დროს ხელი შეუწყოს ვირუსის კლირენსს. თუმცა, ლორწოს გადაჭარბებულმა გამომუშავებამ შეიძლება სასუნთქი გზების ობსტრუქცია გამოიწვიოს, ლორწოვანის კლირენსის შეფერხების გზით [125]. მეორეც, ვირუსულმა ინფექციებმა შეიძლება ასევე ცილიარული ფეთქვის სიხშირე და მოციმციმე უჯრედების რაოდენობა შეამციროს, წამწამების კოორდინირებული მოძრაობა დაარღვიოს და რესპირატორული ეპითელური უჯრედების რეპარაცია შეაფერხოს, რაც შემდგომში მუკოცილიარული კლირენსის შემცირებას გამოიწვევს [126, 127]. მესამე, რესპირატორული ვირუსული ინფექციები ბაქტერიების მიმართ თანდაყოლილ იმუნურ პასუხებს აზიანებს [128-130]. თანდაყოლილი იმუნური უჯრედები, მათ შორის, მაკროფაგები და ნეიტროფილები, ციტოკინებითა და ქემოკინებით ფილტვში რეკრუტირდება, ფაგოციტოზისა და ბაქტერიციდული აქტივობისთვის. წინა ვირუსული ინფექციები როგორც ალვეოლურ მაკროფაგებს [64, 131-136], ისე ნეიტროფილებს არღვევს [65, 128, 129], რითაც ბაქტერიციდულ აქტივობას აფერხებს. ამრიგად, ფილტვის მასპინძლის დაცვის მრავალი დაქვეითებული ასპექტით, გასაკვირი არ

იქნება, თუ გრიპით ინფიცირებულ პაციენტთა ქვეჯგუფს მეორადი ბაქტერიული პნევმონია განუვითარდება, URT-დან ასპირირებული პათობიონტების გაწმენდის შეუძლებლობის შედეგად.

ინტერმიკრობული ურთიერთქმედება და პოსტვირუსული მეორადი ინფექციები

გარდა იმისა, რომ საშუალებას გვაძლევს განვსაზღვროთ თუ რა გხვდება ჯანმრთელობის მდგომარეობის დროს, მიკრობიომის სექვენირებაზე დაფუძნებულმა ფართომასშტაბიანმა ანალიზებმა ასევე გამოავლინა, თუ ვინ არ იმყოფება დაავადების დროს. დიდი ხანია ცნობილია, რომ ბაქტერიებში განვითარდა ისეთი მექანიზმები, რომლებიც კონკურენტულ უპირატესობას ანიჭებენ, რაც მათ საშუალებას აძლევს სხვაგვარად არასასიამოვნო მასპინძელ გარემოში გადარჩნენ. თუმცა, სახეობათაშორისი კონკურენცია მიკრობული საზოგადოების ჰომეოსტაზს ასევე ინარჩუნებს, დეფიციტური რესურსების (მაგალითად, რკინა) ხელში ჩაგდების შესაძლებლობით, ან სხვა ბაქტერიების (მაგ., ბაქტერიოცინების) მიზანმიმართული მკვლელობით, რაც საზოგადოებაში ერთი მიკრობის დომინირებას უშლის ხელს. ამრიგად, შესაძლოა იმუნურმა რეაქციამ, რომელიც მწვავე ვირუსული ინფექციებითაა გამოწვეული, მასპინძლის ეპითელიუმის ზედაპირის ცვლილებებმა, რომლებიც ვირუსითაა გამოწვეული, ან თავად ვირუსმა, შეიძლება მასპინძლის კომენსალის აღმოფხვრა გამოიწვიოს, რომელიც პათობიონტების კონტროლზეა პასუხისმგებელი. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ S. epidermidis-ისა და Propionibacterium acnes-ის სიმრავლე ნესტოებში S. aureus-ის მტარებლობასთან უარყოფით კავშირშია [67]. ამ ურთიერთქმედების გაგებამ შეიძლება თერაპიული ინტერვენციებისთვის ახალი გზები შექმნას, რომლებიც მიზნად პათოგენური ბაქტერიების მიერ კოლონიზაციის შემცირებას ისახავს, გრიპის ეპიდემიის ან პანდემიის დროს.

კომენსალთა ერთი ჯგუფი, რომელიც გამოკვლეულია მისი როლისთვის S. aureus-ის და S. pneumoniae-ის მიერ ცხვირით მტარებლობის ინჰიბირებაში, არის Corynebacterium spp. იაპონიაში ჩატარებულმა ერთ-ერთმა პირველმა კვლევამ ჯანმრთელი ზრდასრული საავადმყოფოს მუშაკების, რომლებიც S. aureus-ის მუდმივი მტარებლები იყვნენ, ნესტოებში Corynebacterium შტამის შეყვანის ეფექტები აჩვენა, სუბიექტების 71%-ში წარმატებული ერადიკაციით [137]. როგორც ჩანს, ეს მექანიზმი ბაქტერიოცინისგან დამოუკიდებელი იყო. შედარებისთვის, S. epidermidis იმპლანტაციას ეფექტი არ მოჰყოლია. უცნობია, ახდენს თუ არა გამოყენებული S. epidermidis შტამი სერინის პროტეაზა Esp-ის ექსპრესიას, რომელიც აფერხებს S. aureus-ით ბიოფირის წარმოქმნას და ცხვირის კოლონიზაციას [138]. სხვა ჯგუფის შემდგომმა კვლევებმა აჩვენა, რომ C. pseudodiphtheriticum S. Aureus-ის ზრდას აფერხებდა, მაშინ როდესაც C. accolens და S. aureus, როგორც ჩანს, მხარს უჭერდნენ ერთმანეთის ზრდას [139]. პირიქით, სხვა მკვლევარებმა დააფიქსირეს, რომ Corynebacterium spp. გამდიდრებული იყო ბავშვებში, რომლებსაც ცხვირი პნევმოკოკით კოლონიზებული არ ჰქონდა და აჩვენა, რომ C. accolens S. Pneumoniae-ს აფერხებს ზრდას, in vitro ლიპაზას ექსპრესიით, რომელიც კანის ზედაპირის ტრიაცილგლიცეროლებიდან უშვებს თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებს, რომლებიც პნევმოკოკის ზრდას აფერხებენ. ამგვარად, კომენსალებს შორის სახეობათა შორის კონკურენციის უმტკივნეულო იდენტიფიკაციამ და მექანისტიკურმა დაკითხვამ შეიძლება ახალი შეხედულებები გამოიწვიოს იმის შესახებ, თუ როგორ შეიძლება ვირუსულმა ინფექციებმა კონკურენტული უპირატესობა მიანიჭოს პათობიონტებს და როგორ გამოიყენონ კომენსალის მიერ გამოყენებული ბუნებრივი სტრატეგიები მასპინძლის მიკრობული ნიშის ჰომეოსტაზის აღსადგენად. საინტერესოა, რომ ბოლო პრეკლინიკურ კვლევაში, RSV და S. pneumoniae სუპერინფექციის თაგვების მოდელის გამოყენებით, მოხდა ცხვირში C. pseudodiphtheriticum შტამის ჩაწვეთება, რათა ვირუსული ინფექციისგან მასპინძლის დაცვა გაეძლიერებინა, რამაც გააძლიერა მეორადი ბაქტერიული ინფექციის კლირენსი და ფილტვის დაზიანების ალბათობა შეამცირა [140].

დაბოლოს, ინფიცირებული ვირუსის პირდაპირმა ზემოქმედებამ ბაქტერიებზე, რომლებიც მიკრობიომს შეადგენენ, შეიძლება პათოობიონტიდან პათოგენზე გადასვლას შეუწყოს ხელი. მეტაგენომიურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ pH1N1-თან ასოცირებული სასუნთქი გზების მიკრობიოტები გამდიდრებული იყო გენებით, რომლებიც უჯრედების მოძრაობას, ტრანსკრიპციულ რეგულაციას, მეტაბოლიზმსა და ქემოტაქსისზე პასუხს უკავშირდება, არაინფიცირებულ პაციენტებში იმავე ბაქტერიებთან შედარებით [108]. ეს მონაცემები გულისხმობს, რომ გრიპის ინფექცია რესპირატორულ მიკრობიომს არღვევს, რაც მეორადი მეტაბოლიტების, მათ შორის, იმუნომოდულატორი მოლეკულების გამომუშავებას იწვევს. ასევე, აღმოჩნდა, რომ ვირუსები ბაქტერიული ბიოფირის წარმოქმნას აფერხებენ და უკვე არსებულს არღვევენ [141-144]. ნაჩვენებია, რომ გრიპი გავლენას ახდენს S. pneumoniae-ს ტრანსკრიპტომზე, კოლონიზატორულ მდგომარეობასთან და ბაქტერიოცინების ზერეგულაციასთან დაკავშირებული გენების ექსპრესიის დაქვეითების თვალსაზრისით [142]. ამრიგად, ბაქტერიების ტრანსკრიპციის შაბლონებზე ვირუსების პირდაპირი ზემოქმედება შეიძლება იყოს მექანიზმი, რომლითაც კოლონიზატორი ბაქტერიები ინვაზიურ პოტენციალს იძენენ, რითაც ბაქტერიულ სუპერინფექციას იწვევენ.

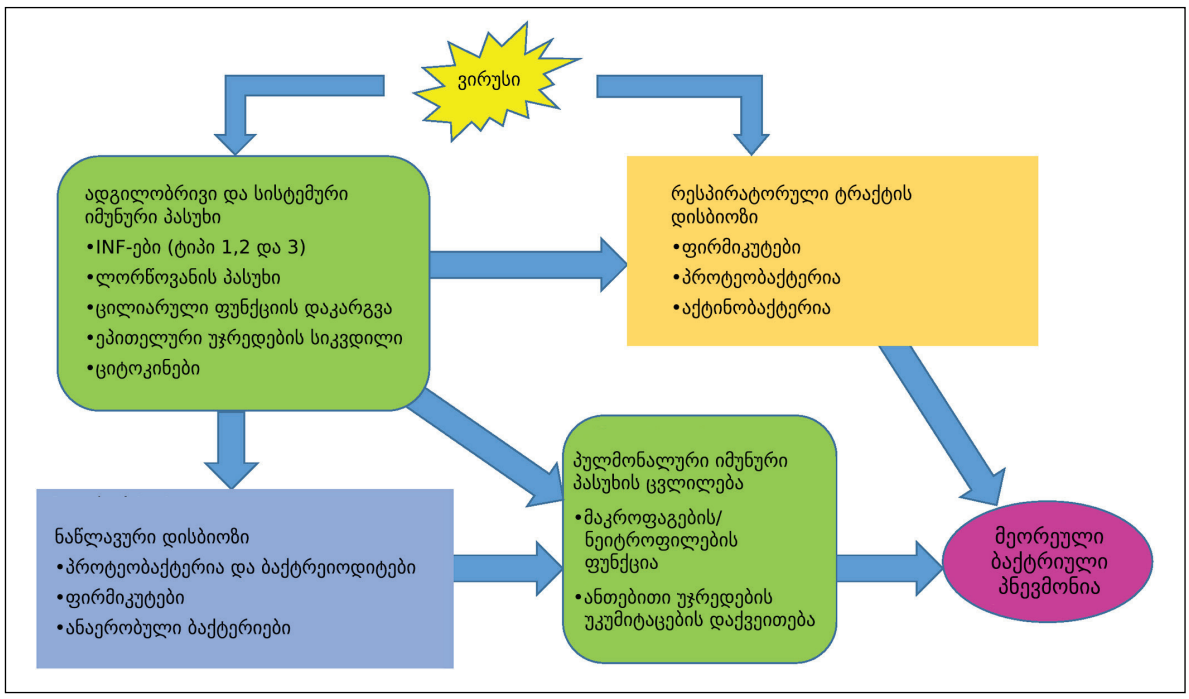
სამომავლო მიმართულებები

არსებობს რამდენიმე სფერო, რომელიც გათვალისწინებულ უნდა იქნას რესპირატორული მიკრობიომის მომავალი კვლევისას. პირველ რიგში, აუცილებელია პროტოკოლების სტანდარტიზაცია, რომლებიც რესპირატორული მიკრობიომის გასაანალიზებლად გამოიყენება, სინჯების აღების, დამუშავებისა და ბიოინფორმატიკის მეთოდოლოგიების ჩათვლით. მაგალითად, ნახველი შეიძლება რესპირატორული დაავადებების გამოკვლევისთვის შესაბამისი მასალა იყოს, ვინაიდან იგი LRT-ის კომპონენტებს შეიცავს და შესაძლებელია

მისი ადვილად მიღება. თუმცა, LRT-ზე უფრო სანდო ინფორმაცია ინვაზიურ ნიმუშებს მოითხოვს, როგორებიცაა BAL ან დაცული ნიმუშის ნაცხი ფუნჯით ან ბრონქის/ფილტვის ბიოფსიები. მეორეც, კვლევების უმეტესობა ცხოველთა მოდელებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით შემოიფარგლება. ადამიანებზე ჩატარებულ კვლევებშიც კი, ანალიზების უმეტესობა პაციენტთა მცირე რაოდენობაზე ჩატარდა და URT-ში ბაქტერიულ საზოგადოებებს აღწერდა. სასუნთქი გზების დაავადებების კონტექსტში გასათვალისწინებელია ფილტვების გარეთ მიკრობული საზოგადოების როლი, ნაწლავის, წიაღისა და კანის ჩათვლით. მესამე, მიკრობიომზე კვლევების უმეტესობა ფოკუსირებულია ბაქტერიულ კომპონენტზე და ძირითადად, სოკოები და ვირუსები გამოტოვებულია. ვირუსების როლი, მათ შორის ფაგების დიდი რაოდენობა, რომლებიც რესპირატორული დაავადებებისას ბაქტერიებსა და სოკოებს აინფიცირებენ, არ შეიძლება გამოკვლეული იყოს 16S rRNA გენის ანალიზით და არ არსებობს კვლევები, რომლებიც რესპირატორული ვირომის შემადგენლობას და როლს აღწერს, ვირუსებისთვის ყოვლისმომცველი ანალიზის სირთულის გამო. მეოთხე, მიკრობული საზოგადოების სახეობების შემადგენლობის მიხედვით შესწავლა საკმარისი არაა; აუცილებელია ფუნქციური დახასიათება ტრანსკრიპტომისა და პროტეასომების ანალიზებით, ინფექციის შედეგებზე მიკრობიომის მექანისტიკური როლის გასაგებად. და ბოლოს, კუჭ-ნაწლავის და სასუნთქი გზების ნიშებში ლორწოვანის მიკრობიომზე მანიპულაციები ვაქცინებით, ანტიბიოტიკებით და პრობიოტიკებით, ფილტვების მწვავე და ქრონიკული დაავადებების პროფილაქტიკის, მკურნალობისა და მართვისთვის ახალ მიდგომებს წარმოადგენს. თუმცა, იმის გათვალისწინებით, რომ ანტიბიოტიკოთერაპიამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს კომენსალურ ბაქტერიებზე და წამლისადმი რეზისტენტული ბაქტერიების წარმოქმნა დააჩქაროს, საჭიროა ამ თერაპიის გრძელვადიანი ეფექტების შესახებ მეტი კვლევა. რესპირატორული ვირუსული ინფექციების მიმართ იმუნურ რეაქციებზე URT და LRT მიკრობიომების გავლენის შესასწავლად ცხოველური მოდელები უნდა შემუშავდეს; სწორედ მაშინ გახდება მიკრობიომის მოდულაციის სტრატეგიების კლინიკური გამოყენების განხილვა შესაძლებელი.

დასკვნა

რესპირატორულ ვირუსულ ინფექციებს შეუძლია მასპინძლის იმუნური რეაქციების კასკადი გამოიწვიოს, რომელიც მიკრობული ზრდის პირობებს ცვლის URT-ში, LRT-სა და ნაწლავებში (დამატებითი ცხრილი 1). გრიპით გამოწვეული ანტივირუსული ინტერფერონის გზების გააქტიურებამ შეიძლება მეორადი ბაქტერიული ინფექციებისგან მასპინძლის დაცვის დროს თანდაყოლილი იმუნური უჯრედების არაადექვატური რეაქცია გამოიწვიოს, რაც პოტენციურად პათოგენური ბაქტერიების სახეობების გამრავლებას გამოიწვევს. ნაწლავის მიკრობიომში თანხმლებმა ცვლილებებმა, რომლებიც თავდაპირველი ვირუსული ინფექციითაა განპირობებული, ასევე შეიძლება მეორადი ბაქტერიული გამოწვევის წინააღმდეგ იმუნური უჯრედების მომზადება შეცვალოს, თუმცა, ეს საკითხი დღემდე გამოკვლეული არაა. მიუხედავად იმისა, რომ სურათი არასრულია, უახლესი მიკრობიომის ლიტერატურა დამატებით შეხედულებებს იძლევა, მწვავე ვირუსული ინფექციების შემდეგ იმუნური



სურათი 4 | ვირუსით გამოწვეული მგრძნობელობის მოდელი მეორადი ინფექციების მიმართ.

რეაქციების დარღვევის პათოგენეზზე, რამაც შეიძლება მეორადი ბაქტერიული პნევმონიის განვითარებას შეუწყოს ხელი (სურათი 4). მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციების დროს ჯანმრთელ და ფილტვების ქრონიკული დაავადებების მქონე სუბიექტებში რესპირატორული მიკრობიოტას განსხვავებებისა და დინამიკის გარკვევამ, შეიძლება ვირუსულ-ბაქტერიული ურთიერთქმედების პათოგენეზის მექანიზმის დაგენა გაპირობოს და ახალი მიდგომების შემუშავებისთვის შექმნას საფუძველი გახდეს, ფილტვების ქრონიკული დაავადებებისას მწვავე რესპირატორული ინფექციისა და გამწვავების პრევენციის, მკურნალობის ან მართვის თვალსაზრისით.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Respiratory Physiology & Neurobiology Volume 189, Issue 2, 1 November 2013, Pages 395-402

მეცნიერებმა შექმნეს ხელოვნური უჯრედი, რომელიც ბუნებრივის მსგავსად იზრდება და იყოფა

პირველად გენური ინჟინერიის ისტორიაში, მეცნიერებმა შექმნეს ერთუჯრედიანი სინთეტიკური ორგანიზმი, რომელიც ნორმალური უჯრედის მსგავსად იზრდება და იყოფა, იმეორებს უჯრედის დაყოფის ციკლის ასპექტებს, რაც ჯანსაღი უჯრედული ცხოვრების საფუძველი და მამოძრავებელი ძალაა. ეს მიღწევა ინჟინერიით გამოყვანილ, ბაქტერიის მსგავს ერთუჯრედიან სიცოცხლის ფორმაში, სახელად JCVI-syn3A წარმოაჩინეს და წარმოადგენს მეცნიერების ათეულობით წლობით შრომის შედეგს, რაც მათ გენომის სეკვენირებისა და ანალიზის მიმართულებით გასწიეს, შეისწავლეს ცოცხალ არსებათა ინდივიდუალური გენების როლი.

„ჩვენი მიზანია, ვიცოდეთ ყოველი გენის ფუნქცია, რათა შევძლოთ უჯრედის მუშაობის სრული მოდელის შექმნა“, — ამბობს მასაჩუსეტსის ტექნოლოგიური უნივერსიტეტის ბიოფიზიკოსი ჯეიმს პეტელიე. ამ მიმართულებით მუშაობა 1990-იან წლებში დაიწყო, უდიდესი ნაბიჯები კი ამ საუკუნეში გადაიდგა; 2003 წელს, მკვლევრებმა წარმატებით შექმნეს პატარა ვირუსი, რომელმაც ბაქტერია დააინფიცირა. 2010 წელს, მერილენდის შტატის კრეიგ ვენტერის ინსტიტუტის (JCVI) მეცნიერებმა შექმნეს პირველი სინთეტიკური ბაქტერიული უჯრედი, სახელად JCVI-syn1.0 — პირველი ორგანიზმი დედამიწაზე მთლიანად სინთეტიკური გენომით, რომელიც ბაქტერია Mycoplasma mycoides-ისგან ამოღებული დნმ-ით გამოიყვანეს.

რამდენიმე წლის შემდეგ, ჯგუფმა კიდევ ერთი ნაბიჯი გადადგა წინ — ლაბორატორიაში შექმნეს ბაქტერიის სახეობა, რომელსაც ბუნებაში არსებულ ნებისმიერ სხვა ორგანიზმზე პატარა გენეტიკური კოდი ჰქონდა. ეს ორგანიზმი, სახელად JCVI-syn3.0, ჯამში მხოლოდ 473 გენს ფლობდა — ანუ უფრო მოკლეს, ვიდრე სხვა ნებისმიერ თვითკმარ ცოცხალ ორგანიზმს ბუნებაში.

„მიუხედავად იმისა, რომ JCVI-syn3.0-ს მინიატურიზებული გენეტიკური კომპლექტი უჯრედის დაყოფის გზით სიცოცხლის გაგრძელების შანსს აძლევდა, ეს საქმე მან ფრიად უჩვეულო გზით გააკეთა, თავის მიერ წარმოქმნილ ახალ უჯრედებში წარმოქმნა „საოცარი მორფოლოგიური ნაირსახეობა“, რომელიც მრავალი სხვადასხვა ზომითა და ფორმით გაჩნდა.

ამჯერად, ამავე ჯგუფის წევრებმა, ახლად მოდიფიცირებულ ვარიანტში, სახელად JCVI-syn3.0, იგივე JCVI-syn3A, ამ უცნაური მორფოლოგიების პრევენციის გზას მიაგნეს. ახალ JCVI-syn3A-ში დაამატეს 19 ისეთი გენი, რომელიც JCVI-syn3.0-ში არ იყო; შედეგად, ის უჯრედის დაყოფას უფრო ნორმალურის მსგავსი, თანმიმდევრული გზით განიცდის და აღენიშნება გაცილებით ნაკლები მორფოლოგიური ნაირსახეობები, ვიდრე ეს JCVI-syn3.0-ის შემთხვევაში იყო.

მიუხედავად იმისა, რომ ამ მიღწევაზე რამდენიმე წლის განმავლობაში მუშაობდნენ, მის გენებში მაინც რჩება საკმაოდ ბევრი საიდუმლო. მაგალითად, მიუხედავად იმისა, რომ JCVI-syn3A-ს 19 ახალი გენი აქვს, მათგან მხოლოდ 7 გენი უნდა ასრულებდეს გარკვეულ როლს უჯრედის დაყოფის პროცესის უფრო რეგულარული გზით წარმართვაში. ამ შვიდიდან კი, მხოლოდ ორმა გენმა, სახელად ftsZ და sepF — გამოავლინა საკუთარი ფუნქციები. უცნობია, შეაქვს თუ არა რაიმე წვლილი დანარჩენ ხუთ გენს JCVI-syn3A-ს მორფოლოგიურ გამძლეობაში, მაგრამ ერთი რამ აშკარაა: ეს ციცქნა გენომი ახლა წარმოადგენს ახალ სტანდარტს ექსპერიმენტებისთვის, რომლებმაც შეიძლება, დიდი დახმარება გაგვიწიოს ორგანიზმებში ამ გენების მუშაობის დახასიათებაში. „შესაბამისად, JCVI-syn3A გვთავაზობს ბაქტერიული ფიზიოლოგიის მყარ მინიმალურ მოდელს და უფრო ფართოდ, საინჟინრო ბიოლოგიის პლატფორმას“, — განმარტავენ მკვლევრები.

როგორც აშშ-ის სტანდარტებისა და ტექნოლოგიების ეროვნული ინსტიტუტის (NIST) უჯრედული ინჟინერიის ჯგუფის ხელმძღვანელი ელიზაბეთ შტრიჩალსკი განმარტავს, მათ სურთ გაიგონ სიცოცხლის საფუძვლის ფუნდამენტური პრინციპების გეგმა. „თუ ეს უჯრედი ამ პრინციპების აღმოჩენასა და გაგებაში დაგვეხმარება, უკვე სრულიად ახალი გზა გაგვეხსნება“, — ამბობს შტრიჩალსკი.

სასუნთქი გზების მიკრობიოტას ინტეგრირება სასუნთქი გზების ერთიან მოდელთან

ალისა ს. ჰანშევა,
ეკოლოგიური ჯანმრთელობა და უსაფრთხოება, 6 ეიზენჰაუერის სადგომი, პენსილვანიის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უნივერსიტეტის პარკი, პენსილვანია, აშშ;

მარი ე. ჯეტები,
ოტორინოლარინგოლოგიის დეპარტამენტი, კოლორადოს უნივერსიტეტი, 12631 E. მე-17 გამზირი, ავრორა, კოლორადო, აშშ;

სარა პ. როსენცი,
ქირურგიის დეპარტამენტი, ოტორინოლარინგოლოგიისა და თავ-კისრის ქირურგიის განყოფილება, ვისკონსინ-მედისონის უნივერსიტეტი, 600 ჰაილენდის გამზირი, მედისონი, ვისკონსინი, აშშ;

სიუზან ლ. თიბოლკი,
ქირურგიის დეპარტამენტი, ოტორინოლარინგოლოგიისა და თავ-კისრის ქირურგიის განყოფილება, ვისკონსინ-მედისონის უნივერსიტეტი, 600 ჰაილენდის გამზირი, მედისონი, ვისკონსინი, აშშ;

Alissa S. Hanshewa, Marie E. Jetté b, Sarah P. Rosenc, Susan L. Thibeaultc

აბსტრაქტი

სასუნთქი გზების ერთიანი მოდელი იმ ჩვენებით შემუშავდა, რომ ზედა და ქვედა სასუნთქი გზები პათოგენეზის ძირითად ელემენტებს იზიარებენ. სავარაუდოდ, ეს საერთო ნიშნები მსგავს ნიშურ მახასიათებლებზე ვრცელდება, რომლებიც მხარს უჭერენ ბაქტერიულ თემებს და, ჩვენ ეჭვი გვაქვს, როგორც ასეთი, რომ მსგავსი მიკრობები ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების ეპითელიუმზეც არსებობს. გასული ათნახევარი წლის განმავლობაში მიკრობიოლოგიურ იდენტიფიკაციასა და ანალიზში მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება მოხდა, ახალი მოლეკულური ტექნოლოგიების განვითარების გამო, მათ შორის, შემდეგი თაობის სექვენირების წყალობით. ამ ნაშრომში, ჩვენ გთავაზობთ თანამედროვე შეგროვებისა და თანმიმდევრობის მეთოდების მიმოხილვას, რომლებიც მონაწილეობენ რესპირატორული მიკრობიოტას კვლევაში და გამოვყოფთ სპეციფიკურ მიკრობული თემებს, რომლებზეც დადგინდა, რომ ჯანმრთელი და დაავადებული ადამიანის სასუნთქ გზებთანაა კავშირში. მიკრობიოლოგიური არსებობის თვალსაზრისით ზედა და ქვედა სასუნთქ გზებს შორის მნიშვნელოვანი მსგავსების დემონსტრირება კიდევ უფრო ადასტურებს ერთიანი სასუნთქი გზების არსებობას.
საკვანძო სიტყვები: სასუნთქი; ბაქტერია; მიკრობიოტა

1. შესავალი

რინიტი და ასთმა პათოგენეზის ძირითად ელემენტებს იზიარებენ და დიდი ხანია აღინიშნა, რომ ისინი ერთდროულად გვხვდება, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ზედა და ქვედა სასუნთქი გზები უფრო მეტადაა დაკავშირებული, ვიდრე უბრალოდ ფიზიკურად[1,2]. მართლაც რომ, სასუნთქი გზების ერთიანი მოდელი ვარაუდობს, რომ სასუნთქი გზების ერთ მონაკვეთში იმუნოლოგიური რეაქციები შეიძლება უკავშირდებოდეს სხვა უბნების რეაქციებს [3-5]. ადამიანის მიკრობიომის პროექტის (HMP) მონაცემები ამ მოდელის შემდგომ დამხმარე მტკიცებულებებს წარმოადგენს. ნაჩვენებია, რომ ბაქტერიული საზოგადოებები ჯანსაღ ფილტვებში ძალიან ჰგავს ზედა სასუნთქ გზებში არსებულს და ერთ ანატომიურ მდებარეობაში გადაადგილება შეიძლება სხვა ცვლილებებს უკავშირდებოდეს[6,7]. ეს, ალბათ, გასაკვირიც არაა სასუნთქ გზებში აღმოჩენილი ეკოლოგიურად მსგავსი ნიშების გამო, რომელთაგან ბევრი უწყვეტი ლორწოვანი გარსითაა დაფარული და ლორწოთი და ნერწყვითაა გაჟღენთილი.

ბოლო რამდენიმე ათწლეულის კვლევამ აჩვენა, რომ დაახლოებით 1014 მიკრობული უჯრედიდან ბევრი, რომლებიც ჩვენს სხეულში და მასზე ცხოვრობენ, ჩვენი კეთილდღეობისთვის აუცილებელია [8]. მიკრობების ეს კონსორციუმი, რომელსაც მიკრობიოტა ეწოდება, უამრავ ფუნქციას ემსახურება, მათ შორის, იმუნური სისტემის გაძლიერებას, საჭმლის მონელებას, საკვები ნივთიერებებისა და ვიტამინების მიწოდებას და პოტენციური პათოგენებისგან დაცვას [9]. შეფასებულია, რომ ბაქტერიების ოდენობა ადამიანის უჯრედებს 10:1-მდე პროპორციით აღემატება და უფრო მეტ კოლექტიურ გენეტიკურ შინაარსს შეიცავს, ვიდრე ადამიანის უჯრედებში. მართლაც, გარე სამყაროსთან კონტაქტში მყოფი ადამიანის სხეულის ყველა ზედაპირი მიკრობებითაა დაფარული, მათ შორის, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი პირიდან ანუსამდე,

სასუნთქი გზები - პირიდან ფილტვებამდე, ჩვენი კანი მთლიანად, თვალებიც კი [6,7,10,11]. საინტერესოა, რომ დაახლოებით 50 ცნობილი ბაქტერიული ფილიდან, ადამიანები ჩვეულებრივ ასოცირდება მხოლოდ ამ ფილებიდან ათ წევრთან, მათ შორის, Actinobacteria, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Spirochaetes, Tenericutes, TM7 და Verrucomicrobia [12].

ამ ბაქტერიული თემების შესასწავლად გამოყენებული მეთოდები გასული ათწლეულის განმავლობაში მკვეთრად შეიცვალა, უმეტესწილად, გამოთვლითი სიმძლავრის დიდი ზრდის გამო, რომელიც ახალი მოლეკულური ტექნოლოგიების გამოჩენას უკავშირდება, რომელსაც ხშირად „შემდეგი თაობის სექვენირებას“ (NGS) უწოდებენ, რომლებიც ნიმუშზე ათასობიდან მილიონობამდე მიმდევრობას წარმოქმნიან [13]. მიუხედავად იმისა, რომ კულტურაზე დამოკიდებულმა სტანდარტულმა სამუშაომ კვლევის ამ სფეროს ჩაუყარა საფუძველი, NGS-მა გახსნა კარი ადამიანის მიკრობიოტის სიფართისა და სიღრმის უკეთ გაგებაში. იმის გაგება, თუ რა იზრდება ადამიანის სხეულის ზედაპირებზე, შეიძლება არა მხოლოდ უკეთეს შეგვიქმნას წარმოდგენა იმის შესახებ, თუ რას ნიშნავს იყო ჯანმრთელი, არამედ გზები გაგვიხსნას იმ ქრონიკული დაავადებების უკეთ გასაგებად, რომლებიც შეიძლება შეცვლილ მიკრობიოტას უკავშირდებოდეს და შეიძლება უკეთესი მკურნალობისა და შესაძლო პრევენციული ღონისძიებების შემუშავებაშიც კი დაგვეხმაროს.

ამ მიმოხილვას სამი მიზანი აქვს: 1) იმის მოკლე მიმოხილვა, თუ როგორ ტარდება ადამიანის მიკრობიოტას კვლევა ზოგადად, და კონკრეტულად, სასუნთქ სისტემაში; 2) განიხილოს მიკრობული საზოგადოება, რომელიც ჯანმრთელი და დაავადებული ადამიანის სასუნთქ გზებს უკავშირდება; და 3) განიხილოს, თუ როგორ ადასტურებს ეს სასუნთქი გზების ერთიან მოდელს.

2. ადამიანის მიკრობიოტა – სექვენირების თანამედროვე მეთოდები

ადამიანის მიკრობიოტას შესწავლა ნიმუშების აღებით იწყება. ნიმუშების აღება სხვადასხვა გზით შეიძლება, ეს დამოკიდებულია შესწავლილ ადგილსა და კითხვებზე, რომლებსაც მკვლევარები ცდილობენ უპასუხონ. ტამპონები და ჯაგრისები გამოიყენება ნებისმიერი ზედაპირიდან ბაქტერიების ფიზიკურად მოსაშორებლად, ინსტრუმენტებთან ერთად, რომლებიც უფრო პირდაპირი მნიშვნელობით ანადგურებენ ეპითელიუმს. ანალოგიურად, შეიძლება გამოყენებულ იქნას თხევადი (ნერწყვი, ნახველი, ვაგინალური სეკრეტი და კუჭის წვენები) და მყარი ნივთიერებები (განავალი). ისტორიულად და დღესაც კი, მრავალ ლაბორატორიაში, ეს ნიმუშები გამოიყენებოდა კულტურების ანალიზებში, სადაც ბაქტერიების გაზრდას აგარის ფირფიტებზე ან თხევად გარემოში ცდილობდნენ და შემდეგ ახდენდნენ თავდაპირველ ნიმუშში არსებული ბაქტერიების იდენტიფიცირებას. თუმცა, დღეს ჩვენ ვიცით, რომ ადამიანებთან დაკავშირებული მრავალი ბაქტერია ადვილად კულტივირებადი არაა და ნიმუშის აღების ამ ძველ მეთოდს ადამიანებთან დაკავშირებული ბაქტერიების დიდი უმრავლესობა გამორჩებოდა ხოლმე[14]. სხეულის ზოგიერთი უბნიდან, მაგალითად, კუჭიდან და ფილტვებიდან, ბაქტერიების კულტივირების შეუძლებლობამ განაპირობა რწმენა, რომ ეს ადგილები სტერილური იყო. აღმოჩნდა, რომ ეს მოსაზრება არასწორია, თუმცა, ამ ბაქტერიებიდან ბევრი კვლავ მიუწვდომელია, კულტივირებისთვის საჭირო პირობების თვალსაზრისით [14].

16S rRNA (16S) გენის აღმოჩენამ და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) გამოჩენამ მიკრობული ეკოლოგიის კვლევაში ახალი ერა შექმნა. კარლ ვოესის პიონერულმა სამუშაომ აჩვენა, რომ ბაქტერიების ცალკეული ჯგუფების იდენტიფიცირება 16S გენის საფუძველზეა შესაძლებელი[15]. 16S გენი, რომელიც ყველა ბაქტერიაში საყოველთაოდაა წარმოდგენილი, დაახლოებით 1500 საბაზისო წყვილის სიგრძისაა და ცხრა ჰიპერცვლად რეგიონს შეიცავს, რომლებიც ფლანკირებულია უაღრესად კონსერვირებული რეგიონების მიერ (ნახ.1). გენის ეს სტრუქტურა ძალზედ მოსახერხებელია ბაქტერიების იდენტიფიკაციისთვის; კონსერვირებული რეგიონებისთვის შეიძლება უნივერსალური პრაიმერები შეიქმნას, ხოლო შუალედური რეგიონები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ბაქტერიების თანმიმდევრობისა და იდენტიფიცირებისთვის. აქედან გამომდინარეობს მოლეკულური ტექნიკის გამოყენებით მიკრობული თემების შესწავლის მრავალი ტექნიკა, როგორებიცაა კლონური ბიბლიოთეკები, დენატურირებადი გრადიენტული გელოვანი ელექტროფორეზი (DGGE) და ტერმინალური შეზღუდვის ფრაგმენტის სიგრძის პოლიმორფიზმი (tRFLP), სხვათა შორის [16,17]. თუმცა, ამ ტექნიკის ნაკლოვანებებმა ისინი ნაკლებად პოპულარული გახადა და ისინი ძირითადად სექვენირების უახლესი ტექნოლოგიებით შეიცვალა.

NGS ტექნიკის გამოჩენამ, რომელსაც ასე იმიტომ ეწოდა, რომ მათ განაგრძეს სანგერის იდეები სექვენირების შესახებ, რამაც როგორც არასდროს შესაძლებელი გახადა მიკრობული თემების აღწერა და გამოკვლევა [18,19]. თუკი ადრე წარმატებული კლონების ბიბლიოთეკა რამდენიმე ნიმუშიდან რამდენიმე ასეულ კლონს გამოიმუშავებდა, ახლა ჩვენ შეგვიძლია მილიონობით თანმიმდევრობა აღვადგინოთ, რომლებიც მარტივად მულტიპლექსირდება მრავალ ნიმუშში. სექვენირების პლატფორმები, როგორებიცაა Illumina-ის MiSeq და HiSeq, და Pacific Biosciences-ის SMRT სექვენირება, ამას შესაძლებელს ხდის. მოკლედ, 16S გენის გამოყენებით ბაქტერიული საზოგადოების ანალიზისთვის, ჰჯრ პროდუქტები 16S გენის შედარებით მოკლე უბნებზე მიზნობრივი უნივერსალური ბაქტერიული პრაიმერების გამოყენებით იწარმოება, რომლებიც ასევე გამოყენებული სექვენირების პლატფორმისთვის სპეციფიკურ თანმიმდევრობებს შეიცავს. როგორც წესი, პრაიმერები თითოეული ნიმუშისთვის

შტრიხკოდებითაა შექმნილი, რაც საშუალებას იძლევა თითოეულ ნიმუშს მიენიჭოს 4-12 bp დნმ-ის უნიკალური ფრაგმენტი, რომელიც, სექვენირების შემდეგ, შეიძლება თავდაპირველ ნიმუშს უკან მიებას[20]. ასევე, ეს მრავალი ნიმუშის პჯრ პროდუქტების პულში გაერთიანების, მასობრივად დაყოფისა და თითოეული ნიმუშის თანმიმდევრობის გამოცალკევების შესაძლებლობას იძლევა, მისთვის მინიჭებული შტრიხკოდის მეშვეობით, mothur ან QIIME მსგავსი ბიოინფორმატიკის პროგრამების გამოყენებით [21,22].

სექვენირების ამჟამინდელი ტექნიკა მიკერძოების გარეშე არაა. ექსპერიმენტების შედეგები შეიძლება სინჯის აღების ტექნიკის, დნმ-ის ექსტრაქციის პროტოკოლის, პჯრ-ისთვის გამოყენებული პოლიმერაზის, პრაიმერის არჩევისა და 16S გენის თანმიმდევრობის რეგიონის მიხედვით განსხვავდებოდეს[23-25]. ანალოგიურად, თანმიმდევრობების დასამუშავებლად მრავალი პროტოკოლი და პროგრამა არსებობს[21,22], რომლებიც გამოიყენება თანმიმდევრობის ხარისხის შესამოწმებლად და ხმაურის მოსაშორებლად [26,27], აგრეთვე, ქიმერების გამოსავლენად [28,29]. თანმიმდევრობის იდენტიფიცირება შეიძლება ასევე განსხვავდებოდეს, ვინაიდან საიდენტიფიკაციო მიზნებისთვის მონაცემთა ბაზების მასივიდან თითოეულს მისი ძლიერი და სუსტი მხარეები აქვს [30-32]. მნიშვნელოვანია ისიც, თუ როგორ ხდება მიმდევრობების გასწორება ამ მონაცემთა ბაზებთან მიმართებაში[33]. საერთო პროტოკოლის ყოველი ნაბიჯი, თუ როგორ ხდება ნიმუშების დამუშავება, ასახავს მიკერძოებას და სხვადასხვა პროტოკოლების გამოყენებით ჩატარებული კვლევები ყოველთვის არაა ერთმანეთთან ადვილად შედარებადი.

3. რესპირატორული სისტემიდან, როგორც ბაქტერიები ნიშიდან, ნიმუშის აღება

ამ მიმოხილვის მიზნებისთვის, ჩვენ ვიყენებთ ფართო ტერმინს „რესპირატორული ტრაქტი“, რათა მოიცავდეს ეპითელიუმის ყველა ზედაპირს, რომლებიც სუნთქვასა და ფილტვებამდე მისასვლელად ჰაერის გზას მოიცავს, მათ შორის, ზედაპირებს წინა ნესტოებიდან ცხვირის ღრუში და სინუსებში, უკან ცხვირ-ხახაში, პირის ღრუს რბილ ქსოვილს, უკან პირ-ხახისკენ, ხორხის, ტრაქეის გავლით და ბოლოს, ფილტვებისკენ (ნახ. 2). ამ ზედაპირებზე ეპითელიუმის ორი ტიპი დომინირებს. ცილიური ფსევდოსტრატიფიცირებული სვეტოვანი ეპითელიუმი სინუსებს, ცხვირის ღრუს, ცხვირ-ხახას, ხორხსა და ტრაქეას ამოფენს, ხოლო პირის ღრუს, პირ-ხახასა და მბგერ იოგებს ამოფენს სტრატიფიცირებული ბრტყელი ეპითელიუმი. მუცინის წარმომქმნელი თასისებრი უჯრედები მხოლოდ მოციმციმე ფსევდოსტრატიფიცირებულ სვეტოვან ეპითელიუმში გვხვდება, ხოლო სასუნთქ გზებში ნანახი სუბმუკოზური ჯირკვლები ასევე ცნობილია ლორწოს წარმოქმნით.

მუცინი, ძლიერ O-გლიკოზირებული ცილა, გვხვდება როგორც ნერწყვში, აგრეთვე, ლორწოს უწყვეტ ფენაში, რომელიც სასუნთქი გზების ყველა ეპითელურ ზედაპირს ფარავს. სავარაუდოდ, იგი სასუნთქ გზებში არსებული ბაქტერიებისთვის საკვები ნივთიერებების პირველად წყაროდ მსახურობს[34]. ცნობილია, რომ მრავალსახეობრივი ბაქტერიული საზოგადოებები საკვებად ამუშავებენ მუცინს, ხშირად, ფერმენტის აქტივობის გადამფარი შაბლონების გამოყენებით[35]. ბაქტერიების მიერ მუცინების ნაწილობრივი მოხმარება, რომლებსაც ცნობილი ანტიბაქტერიული აქტივობა არ გააჩნიათ, გვაძლევს ვარაუდს, რომ ბაქტერიებისთვის საკვები ნივთიერებებად მსახურება მათი ფიზიოლოგიური ფუნქციის ნაწილია[34]. მიუხედავად იმისა, რომ ანტიმიკრობულ ნაერთებს შეიცავს, როგორებიცაა ლიზოზიმი, ლაქტოფერინი, ლაქტოპეროქსიდაზა და IgA, ნერწყვი ასევე ბაქტერიების ზრდას უწყობს ხელს [36]. ნუტრიენტების გარდა, ეპითელიუმის ზედაპირზე ლორწოს მიერთება ბაქტერიების ადჰეზიის ადგილს უზრუნველყოფს, რესპირატორული ტრაქტიდან მათი გამოდევნის სიჩქარეს ამცირებს, მიუხედავად იმისა, რომ ჩვეულებრივ, მუკოცილიარული ფეთქვა სასუნთქი სისტემიდან ლორწოს გამოდევნისთვისაა მიჩნეული.

სასუნთქი გზების მრავალი ზედაპირი შესაფერისია ბაქტერიული საზოგადოების ანალიზისთვის ნიმუშების ასაღებად, მათ შორის პირის ღრუ, ცხვირ-ხახაში, პირ-ხახაში, ნესტოების წინა ნაწილსა და ცხვირის კარიბჭეში. ადამიანის მიკრობიომის პროექტის (HMP) დიზაინი ამას განსაკუთრებით ითვალისწინებდა და ყურადღების კონცენტრირება ნიმუშების აღებისთვის ადვილად მისადგომ შვიდ ადგილზე მოახდინა, რათა პირის ღრუს და სასუნთქი სისტემის ბაქტერიული საზოგადოება აღეწერა, რაც მოიცავს ენის ზურგს, მაგარ სასას, ლოყის ლორწოვან გარსს, კერატინიზებული ღრძილებს, სასის ძვლის ნუშურებს, პირ-ხახასა და ნერწყვს[37]. ამის საწინააღმდეგოდ, სასუნთქი გზების სხვა უბნებიდან, როგორებიცაა ფილტვები, წიაღები და მბგერი იოგები, ნიმუშის აღება ინვაზიურად ითვლება. ამ შეზღუდვების გამო, იშვიათია HMP-ის მსგავსი ფართომასშტაბიანი კვლევები, რესპირატორულ სისტემაში ამ ადგილებისთვის.

სასუნთქი გზებიდან ნიმუშების აღება რამდენიმე გზითაა შესაძლებელი. ნაცხითა და ფუნჯით სინჯის აღება ნებისმიერ მიღწევად ადგილასაა შესაძლებელი, ეპითელიუმის ზედაპირის დაზიანების მინიმუმამდე შემცირებით. ასევე, სითხეები, როგორიცაა ნერწყვი და ინდუცირებული ნახველი, მრავალი კვლევისთვისაა გამოყენებული, ისევე როგორც გამონარეცხი ადგილებიდან, როგორებიცაა პირის ღრუ, წიაღები და ფილტვები. თუმცა, ფილტვების მსგავს ადგილებში ჯვარედინი დაბინძურება შეიძლება პრობლემური იყოს, ვინაიდან სინჯის ასაღებად საჭირო ბრონქოსკოპმა ქვედა სასუნთქი სისტემა ზედა სასუნთქი სისტემის ბაქტერიებით შეიძლება დააბინძუროს. ჩარლსონმა და სხვებმა ამ პრობლემის გადასაჭრელად ორი ბრონქოსკოპის მიდგომა შეიმუშავეს, როდესაც პირველი ბრონქოსკოპით ყიიდან აღებული ნიმუშები გამოიყენებოდა იმის დასადგენად, თუ ბრონქოსკოპმა რა დაბინძურება შეიძლება გადაიტანოს ფილტვებში,

ასეთის არსებობის შემთხვევაში, ხოლოდ შემდეგ კი მეორე ბრონქოსკოპის მეშვეობით ფილტვებიდან ნიმუშები აიღეს[7]. მიუხედავად იმისა, რომ ფილტვებში ბაქტერიების რაოდენობა უფრო დაბალი იყო, ჯვარედინი დაბინძურება პრობლემას არ წარმოადგენდა. ანალოგიურად, წიაღებიდან ნიმუშების აღებისას მათ აღნიშნეს, რომ ინფორმირებულნი იყვნენ ნიმუშების ასაღები ხელსაწყოს ამოღებისას ცხვირის საზოგადოებით დაბინძურების თავიდან აცილების შესახებ [38,39].

კვლავ რჩება დამატებითი კითხვები იმის შესახებ, თუ რამდენად კარგად აშორებს ზედაპირებზე კარგად მიმაგრებულ ბაქტერიებს ნაცხები და ჯაგრისები ეპითელიუმის. მიუხედავად იმისა, რომ მიკრობების შესაგროვებლად ტამპონი ძალიან მოსახერხებელია, რამდენიმე კვლევაში შედეგად მიღებული ადვილად ამოღებული ბაქტერიებით მიღებული საზოგადოება, უფრო მყარად მიმაგრებულ ბაქტერიებთან შედარდა. თეძოს ჩანთაში ჩატარებული კვლევა ვარაუდობს, რომ ნიმუშის ჯაგრისით აღება ძალიან ჰგავს ბიოფსიით აღებულ ნიმუშებს [40].

4. ჯანსაღი ადამიანის რესპირატორული მიკრობიოტა და სასუნთქი გზების ერთიანი მოდელი

სასუნთქი გზების ერთიანი მოდელი ვარაუდობს, რომ სასუნთქი გზების სხვადასხვა უბანს ბევრი მსგავსი მახასიათებელი აქვს[3]. სავარაუდოდ, ეს საერთო ნიშნები ვრცელდება მსგავს ნიშურ მახასიათებლებზე, რომლებიც ლორწოვანის მსგავს ზედაპირებზე მხარს უჭერენ ბაქტერიულ თემებს და ზოგიერთი ვარაუდობს, რომ სასუნთქი გზები უნდა განიხილებოდეს როგორც ერთიანი ეკოსისტემა[41]. საერთო ნიშნებმა, როგორებიცაა ლორწოვანის უწყვეტი შრე, ჩასუნთქული ჰაერის ზემოქმედება და მუცინის სახით საკვები ნივთიერებების ხელმისაწვდომობა, შეიძლება ხელი შეუწყოს მსგავსი მიკრობული თემების ზრდას, ხოლო განსხვავებები შეიძლება ადგილობრივ მახასიათებლებს უკავშირდებოდეს, როგორებიცაა როგორიცაა ნერწყვის მომატება, გადაყლაპული ნივთიერებების ზემოქმედება, კანის ზედაპირებთან სიახლოვე ან ჟანგბადის კონცენტრაციის გაზრდა. სხვადასხვა პროტოკოლების გამოყენებით ჩატარებული კვლევების შედარების მეთოდოლოგიური პრობლემებისა და ჯანმრთელი სუბიექტების ინვაზიური ნიმუშის აღების ეთიკური საკითხების მიუხედავად, ჩნდება ფართო ხედვა იმის შესახებ, თუ რას წარმოადგენს სასუნთქ გზებში ჯანსაღი მიკრობული საზოგადოება (ცხრილი 1).

დღემდე ჩატარებულ უდიდეს კვლევაში, ადამიანის მიკრობიომას პროექტის (HMP) მიერ სიღრმისეული კვლევისთვის დაახლოებით 300 ჯანსაღი ადამიანი რეკრუტირდა, დიდი მულტიცენტრული კვლევისთვის, რომელიც ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტის მიერ დაფინანსდა [42]. გამორიცხვის მკაცრი კრიტერიუმების გამო [37], HMP-ის მონაცემები ფართო წარმოდგენას გვაწვდის იმის შესახებ, თუ რას წარმოადგენს ჯანსაღი ადამიანის მიკრობიოტა სასუნთქი გზების შვიდ ადგილას (აღწერილი ზემოთ). ამ უბნებს შეიძლება ორი განსხვავებული, მაგრამ მსგავსი ბაქტერიული საზოგადოება ახასიათებდეს, რომლებიც კიდევ უფრო განსხვავდებიან თემის წევრთა სიმრავლით, და არა იმ ტაქსონებით, რომლებიც საზოგადოებაში იყო მითითებული [6,43]. მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს ერთიანი აზრი იმის შესახებ, სხეულის რომელიმე ლოკაციაზე არსებობს თუ არა „ბირთვული“ მიკრობიოტა, Prevotella, Streptococcus, და Veillonella მუდმივად წარმოდგენილნი იყვნენ პირის ღრუსა და პირ-ხახის გამოკვლეულ ყველა ადგილას HMP სუბიექტებში [6]. Segata et al დაასკვნეს, რომ სხეულის ამ შვიდი ადგილიდან ბაქტერიულ თემებში მსგავსება შეიძლება გამოწვეული იყოს ნერწყვის ბუფერული ბუნებით და მუცინის სახით საკვები ნივთიერებების მაღალი ხელმისაწვდომობით [6]. ამ მონაცემების ბოლოდროინდელი ხელახალი ანალიზი ოლიგოტიპის გამოყენებით, მაღალი გარჩევადობის მეთოდით, რომელიც თანმიმდევრობებში ძალიან მცირედ განსხვავებებს განიხილავს, ვარაუდობს, რომ შეიძლება მართლაც არსებობდეს ბირთვული ორალური საზოგადოება [44,45]. Eren et al V3-V5-ის გამოყენებით HMP ორალური ნიმუშების 95%-ში 58 ოლიგოტიპი აღმოაჩინეს, რაც ამ სუბიექტებში ძალიან მსგავს საზოგადოებაზე მიუთითებს [45]. ამ ოლიგოტიპებიდან ბევრი იდენტიფიცირებული იყო, როგორც ტაქსონები, რომლებიც მონაცემთა ორიგინალურ ნაკრებში ინახა, მათ შორის Neisseria, Streptococcus, და Veillonella. მცირე კვლევები როგორც HMP-ის ორიგინალურ, ისე ოლიგოტიპის ხელახალი ანალიზის მონაცემებს ადასტურებს. Charlson et al მსგავსი თემები 33 ჯანმრთელი არამწეველის ცხვირ-ხახასა და პირ-ხახაში აღწერეს [46]. ცხვირ-ხახის საზოგადოებაში Corynebacterium, Propionibacterium და Staphylococcus გამოირჩეოდა, ტაქსონებით, რომლებიც ასევე კანთანაა დაკავშირებული [47], ხოლო პირ-ხახა Fusobacterium, Haemophilus, Neisseria, Prevotella და Veillonella საზოგადოებებით გამოირჩეოდა [46]. ამ განსხვავებების მიუხედავად, ასევე წარმოდგენილი იყო მრავალი საერთო ტაქსონი, მათ შორის Lactococcus, Leuconostoc, Streptococcus, და Veillonella. Jette et al მიერ ჩატარებულმა კვლევამ, რომელმაც 97 ჯანმრთელი ადამიანის ცრუ მბგერი ნაოჭების ბიოფსიები გააანალიზა, დაადგინა, რომ ხორხში ყველაზე გავრცელებული ბაქტერიული საზოგადოებები Comamonadaceae, Streptococcus, Cloacibacterium, Prevotella, Propionibacterium, და Heliillcobat-ის არაკლასიფიცირებული გვარებია. Charlson et al შემდგომმა სამუშაოებმა ნიმუშები ცხვირ- და პირ-ხახიდან ფილტვებამდე გააფართოვეს, რომელიც ცნობილია, როგორც ნიმუშის ასაღებად რთული ადგილი, ზედა სასუნთქი გზების ბაქტერიებით ჯვარედინი დაბინძურების გარეშე, როგორც ზემოთ იყო განხილული. ექვსი ჯანმრთელი პაციენტის ფილტვის ნიმუშები ზედა სასუნთქი გზებისგან არ განსხვავდებოდა, როგორებიცაა პირ-ხახა, ცხვირ-ხახა და პირის ღრუს

გამონარეცხი [7]. ნიმუშების უმეტესობაში, ნიმუშის მდებარეობის განურჩევლად (იქნება ეს პირის ღრუ თუ ფილტვი) ან ტექნიკის (ნაცხი თუ გამონარეცხი) დომინირებდნენ Prevotellaceae, Streptococcaceae და Veillonellaceae ოჯახების საზოგადოების წევრები. მათი წინა ნაშრომის მსგავსად, ცხვირ-ხახის ნიმუშებში ასევე კანთან დაკავშირებული ბაქტერიების უფრო დიდი სიმრავლე იყო, Corynebacteriaceae, Propionobacteriacae და Staphylococaceae ოჯახების წარმომადგენლების ჩათვლით. ამის შემდეგ, Morris et al ჯანმრთელ არამწეველთა უფრო დიდ კოჰორტაში (n = 45) Streptococcus, Veillonella, და Prevotella-ს საყოველთაო არსებობა დაადასტურეს პირის ღრუსა და ბრონქოალვეოლარული ამონარეცხში (BAL) [49].

თუმცაღა, ჯანმრთელი პაციენტების კვლევა კვლავ პრობლემური და შეზღუდულია. HMP-ის მიერ გამოყენებული პარამეტრები ბევრ პაციენტს გამორიცხავს, რომლებიც სხვა კვლევებში ჯანსაღი კონტროლის სახით შეიძლებოდა გამოყენებულიყო. მიუხედავად იმისა, რომ Jensen et al აღმოაჩინეს იგივე გვარი, რაც ზემოთ, ჯანმრთელ სუბიექტებში ტონზილარული კრიპტის კვლევაში აღინიშნა, ამ პაციენტებს ასევე უტარდებოდათ ოპერაცია მბგერი ნაოჭების პოლიპების და ყელის კეთილთვისებიანი სიმსივნის მოსაშორებლად, ეს იყო პირობები, რომლებიც ამ პაციენტებს, როგორც ჯანმრთელებს, HMP-დან გამორიცხავდა [37,50]. ანალოგიურად, მსგავსი სათემო სტრუქტურები აღმოჩენილია შუა არხსა და ჰაიმორის წიაღში, მაგრამ ამ კვლევებში საკონტროლო პოპულაციები აგრეთვე არ აკმაყოფილებენ HMP-ის ჯანმრთელობის კრიტერიუმებს, ჰიპოფიზის სიმსივნის [51], ობსტრუქციული ძილის აპნოეს [52] და სოკოვანი ბურთის [53] გამო.

ამ გამოწვევებისა და კითხვის - თუ ვინაა საკმარისად ჯანმრთელი, რომ ამ ტიპის კვლევებში ჯანსაღი კონტროლის სახით ჩაერთოს - მიუხედავად, Prevotella, Streptococcus, და Veillonella საზოგადოების შესამჩნევი წევრები აღმოჩნდნენ რესპირატორული სისტემის ყველა უბანში, წინა ნესტოების გარდა (ცხრილი 1). ალბათ, ეს გასაკვირი არაა, ვინაიდან ნესტოებს ნიშების განსხვავებული მახასიათებლები აქვთ, რაც, სავარაუდოდ, მათი კანის მიკრობიოტასთან მსგავსებითაა გამოწვეული [12]. ფრიად სავარაუდოა, რომ გვარების ეს მახასიათებლები მათ საშუალებას აძლევს შესანიშნავად იგრძნონ თავი სასუნთქ გზებში, თუმცა, იშვიათად იყვნენ სხვა ადგილებში, მაგალითად, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში [6].

5. დაავადებული სასუნთქი სისტემის მიკრობიოტა

მიუხედავად იმისა, რომ ჯანსაღი რესპირატორული ტრაქტის მიკრობული საზოგადოების აღწერა მართლაც საინტერესოა, დაავადებულ პაციენტებში აღმოჩენილ საზოგადოებებთან შედარებამ ისეთი ფაქტორების შესახებ დაიწყო ინფორმაციის მიწოდება, რომლებიც დაავადებაზე მოქმედებდნენ, რომლებიც დაახლოებით ათი წლის წინ არც კი განიხილებოდა. პირველი გამონათებები, რომ მიკრობულმა საზოგადოებებმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს ადამიანის ჯანმრთელობაზე, მსუქანი და გამხდარი ტყუპების შედარების შედეგად წარმოიშვა, რომელმაც აჩვენა, რომ იდენტური გენეტიკის მიუხედავად, სიმსუქნე შეიძლება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიკრობული საზოგადოების ცვლილებებს უკავშირდებოდეს [61]. ანალოგიურად, ცვლილებები აღმოჩნდა მწეველთა სასუნთქ გზებში მიკრობული საზოგადოების მრავალფეროვნებაში, არამწეველებთან შედარებით [46,48] და დაავადების პროცესებში, როგორებიცაა კისტოზური ფიბროზი (CF), ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD) და ასთმა.

კისტოზური ფიბროზი, ალბათ, ერთ-ერთი ყველაზე კარგად შესწავლილი დაავადებაა, რომელიც სასუნთქ გზებზე ბაქტერიული საზოგადოების შემადგენლობასა და ცვლილებებზე ახდენს გავლენას, რაც შეიძლება უკავშირდებოდეს ჯანმრთელობას და დაავადებას. ტრადიციულად, პაციენტთა ამ ჯგუფში ინფექციით სიკვდილი რამდენიმე ოპორტუნისტულ პათოგენს უკავშირდება, როგორიცაა Pseudomonas aeruginosa და Staphylococcus aureus. თუმცა, გასული რამდენიმე წლის განმავლობაში, მრავალმა ჯგუფმა ნათლად მოახდინა დემონსტრირება, რომ მიკრობული თვალსაზრისით ფილტვების კისტოზური ფიბროზი უფრო რთულია, ვიდრე ადრე ეგონათ, ბაქტერიების მრავალფეროვნების მსგავსად, რომლებიც შეიძლება ჯანმრთელ ფილტვებში იყოს. ჯანსაღი რესპირატორული სისტემის მობინადრე ტაქსონები ასევე CF-ით დაავადებულ პაციენტებშიც ბინადრობენ, როგორებიცაა Gemella, Prevotella, Porphyromonas, Rothia, Stenotrophomonas, და Streptococcus [54]. ანალოგიურად, CF-ის მქონე პაციენტების ფილტვებთან დაკავშირებული ბაქტერიების მრავალფეროვნება უფრო მაღალია, ვიდრე ადრე კულტივირებასა და კლონირებაზე დაფუძნებული კვლევებით იყო შემოთავაზებული [54-56]. გარდა ამისა, ბოლოდროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ფილტვებში ბაქტერიების მრავალფეროვნების, კერძოდ, Gemella, Granulicatella, Prevotella, Streptococcus, და Veillonella შემცირება, ძლიერ უკავშირდებოდა ფილტვების ცუდ ფუნქციას [57].

ნაზალური საზოგადოებები აგრეთვე ძალიან მსგავსი იყო კვლევის ჯანმრთელ და COPD-ისა და ასთმის მქონე მონაწილეებში, ჯანმრთელობის მდგომარეობის მიუხედავად [58]. მიუხედავად იმისა, რომ ამ კვლევამ კლონური ბიბლიოთეკები გამოიყენა, აღიარა რა საზოგადოებაში შერჩევის სავარაუდო ნაკლებობა, ასთმური ფილტვები ჯანმრთელი ფილტვებისგან ძალიან განსხვავდებოდა, თუმცა არა მათი პირ-ხახის საზოგადოებები, ხოლო COPD-ის მქონე პაციენტების ფილტვებისა და პირ-ხახის ნიმუშები ჯანმრთელებისგან მკვეთრად განსხვავდებოდა. Haemophilus-ის მატება Prevotella-ს შემცირებასთან ერთად როგორც COPD-ში, ისე ასთმის მქონე პაციენტებში, როგორც ჩანს, ამ განსხვავებების უმეტესობას ხსნის. ზომიერი და მძიმე COPD-ის მქონე პაციენტებში შემდგომმა მუშაობამ საზოგადოების მრავალფეროვნების შემცირება

აჩვენა მწეველების, ჯანმრთელი პირების, რომლებიც არასდროს ყოფილან მწეველები და შედარებით მსუბუქი COPD-ის მქონე ორ პაციენტთან შედარებით [59]. მიუხედავად ამის, Fusobacterium, Haemophilus, Porphyromonas, Prevotella, Pseudomonas, Streptococcus და Veillonella კვლავ საზოგადოების საერთო წევრები იყვნენ. COPD-ის მქონე პაციენტების ექსპლანტირებული ფილტვებმა, მიუხედავად იმისა, რომ Pseudomonas დომინირებს, ასევე მიკროანატომიური ჰეტეროგენულობა აჩვენა, სხეულის ყველა სხვა ზედაპირის მსგავსად, რომლებიდანაც ნიმუში იქნა აღებული [59-61].

საზოგადოების წევრობაში მსგავსი ცვლილებები სხვა რესპირატორულ დაავადებებშიც ინახა. მოზრდილებში მორეციდივე ტონზილიტი Fusobacterium necrophorum, Streptococcus intermedius და Prevotella melaninogenica/histicola-ს მატებას უკავშირდებოდა, ხოლო პათოგენები, რომლებიც ტრადიციულად ეტიოლოგიურ აგენტად მიიჩნეოდა, როგორებიცაა Staphylococcus aureus და Streptococcus pyogenes, არ ინახა [50]. ანალოგიურად, რინოსინუსიტში აღმოჩნდა, რომ რძემჟავა ბაქტერიების შემცირებასთან ერთად, Corynebacterium tuberculostearicum-ის, ბაქტერიის, რომელიც, ზოგადად, კანის მიკრობიოტის წევრად ითვლება, მატებას უკავშირდება [52]. მიუხედავად იმისა, რომ ჯანსაღი მბგერი ნაოჭების ნიმუშის აღება კვლავ პრობლემურია, მბგერი ნაკეცების კეთილთვისებიან დაზიანებებში Streptococcus pseudopneumoniae-ის მნიშვნელოვნად მაღალი სიმრავლე ინახა, ცრუ მბგერი ნაოჭების ბიოფსიებთან შედარებით [48,62].

6. ერთიანი სასუნთქი გზები და მიკრობიოტას გავლენა რესპირატორულ დაავადებებში

სასუნთქი გზების ერთიანი მოდელი ვარაუდობს, რომ სასუნთქი გზების ერთ ნაწილში დაავადება შეიძლება დისტალურ ლოკაციებში დაავადებას უკავშირდებოდეს. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ, შესაძლოა, პირ-ხახის ნაცხის აღება შეიძლება აჩვენებდეს სასუნთქი გზების სხვა რეგიონებში მიკრობული საზოგადოების ცვლილებებს და დაავადების მარკერი გახდეს. მიუხედავად იმისა, რომ ფილტვებში ჯანსაღი საზოგადოებები ზედა სასუნთქი გზების ნიმუშებს ძლიერ ემთხვევა, კვლევები, რომლებიც ერთ ადგილას მიმდინარე დაავადებისა და სხვა ადგილების ნიმუშებს ადარებს, კვლავ მწირი რჩება.უფრო ფართო კვლევაში, სწორედ რომ საპირისპირო დასკვნა გამოვიდა, სადაც ჯანმრთელ მწეველთა ფილტვებს (n = 19) ძალიან მსგავსი საზოგადოებები ჰქონდათ ორალურ ამონარეცხთან შედარებით [49]. საჭიროა ფართომასშტაბიანი კვლევები, იმის დასადგენად, ამ ტიპის არაინვაზიური ნიმუშის მართლაც საკმარისად წარმომადგენლობითი ნიმუშია თუ არა სასუნთქი გზების სხვა ლოკაციებისთვის. დღეისათვის, დაავადებული პირების სასუნთქი გზების კვლევების უმეტესობა ნიმუშის ერთ ტიპს ეყრდნობა ან ამის დასადგენად პაციენტთა საკმარისად დიდ პოპულაციას არ მოიცავს.

7. რესპირატორული მიკრობული კვლევის სამომავლო მიმართულებები

ჩვენთვის კვლავ დიდი ხარვეზები რჩება სასუნთქ გზებთან დაკავშირებული მიკრობული საზოგადოების შემადგენლობისა და ფუნქციის შესახებ ცოდნაში, ბოლო თხუთმეტი წლის განმავლობაში კვლევაში ამ დიდი ნახტომების მიუხედავად. მიუხედავად იმისა, რომ სასუნთქი ტრაქტი მრავალი პატარა ნიშისგან შედგება, რომლებიც სხვადასხვა ტიპის უჯრედებით, საკვები ნივთიერებებითა და ჟანგბადის ხელმისაწვდომობით, ნერწყვისა და ლორწოვანი გარსის არსებობით ხასიათდება, ამ ადგილებში საზოგადოებებს შორის მსგავსება მაინც შესამჩნევია. Prevotella, Streptococcus, და Veillonella გვარის სახეობების საყოველთაო სიმრავლე, ცვლადი პირობების მიუხედავად, რესპირატორულ ნიშებში მათ გადარჩენის უნარზე მიუთითებს.

ჯერ კიდევ საჭიროა კვლევა, რათა სრული წარმოდგენა შეგვექმნას იმის შესახებ, თუ როგორ შეიძლება გამოიყურებოდეს რესპირატორულ სისტემაში ჯანსაღი მიკრობული საზოგადოება. რესპირატორული ტრაქტისთვის საჭიროა ფართომასშტაბიანი კვლევები, როგორიცაა HMP, სანამ ჩვენ შევძლებთ საზოგადოების შემადგენლობის დიაპაზონს სრულად ჩავწვდეთ, რომელიც შეიძლება ჯანსაღად იქნას მიჩნეული. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მუშაობამ აჩვენა, რომ არც ერთი საზოგადოება არ შეიძლება იყოს ჯანსაღი, არამედ ამ ჯანსაღ საზოგადოებებს შეიძლება სრულიად განსხვავებული შემადგენლობა ჰქონდეთ, მაგრამ მაინც იმავე ფუნქციას ემსახურებოდნენ [12]. ანალოგიურად, დამატებითი კვლევაა საჭირო იმის გასარკვევად, ერთ რესპირატორულ ნიშაში აშლილობა უკავშირდება თუ არა სხვა უბნებში რეაქციებსა და ცვლილებებს, როგორც ერთიანი სასუნთქი გზების თეორიაშია მითითებული, და განსაკუთრებით, ასოცირდება თუ არა დაავადებასთან. მიმდინარე კვლევა დიდწილად ფოკუსირებულია საზოგადოების შემადგენლობასა და სტრუქტურის ცვლილებებზე ლოკალიზებულ პასუხებზე. ამ ცვლილებებმა შეიძლება სისტემური რეაქციები და ცვლილებები გამოიწვიოს სხეულის კიდევ უფრო დისტალურ ადგილებში, როგორებიცაა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი და კანი, და შეიძლება უფრო ურთიერთდაკავშირებული იყოს, ვიდრე ამჟამად მიიჩნევა.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Respir Med. 2017 May ; 126: 68–74. doi:10.1016/j.rmed.2017.03.019.

სასუნთქი გზების დაავადებების მიზნობრივი თერაპია გრანულოციტებით

ლუსიანა პ. ტავარესა,
საბაზისო და კლინიკური ფარმაკოლოგიის საერთაშორისო კავშირის იმუნოფარმაკოლოგიის სექციის კომიტეტი (IUPHAR), ბოსტონი, აშშ;

ჰონგ იონ პეჰა,
ბრიგჰამის ქალთა საავადმყოფო და ჰარვარდის სამედიცინო სკოლა, პულმონარული და კრიტიკული მედიცინის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, ბოსტონი, აშშ;

ვან შუნ დანიელ ტანა,
ჯანდაცვის სისტემის ეროვნული უნივერსიტეტი, ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი, იონ ლუ ლინის მედიცინის სკოლა, 16 მედიქალ დრაივი, სინგაპური;

ჰადას პაჰიმაა,
იერუსალიმის ებრაული უნივერსიტეტი, ფარმაკოლოგიისა და ექსპერიმენტული თერაპიის განყოფილება, ფარმაციის სკოლა, წამლის კვლევის ინსტიტუტი, მედიცინის ფაკულტეტი, იერუსალიმი, ისრაელი;

პასკალ მაფიაა,
ნაპოლის ფედერიკო II-ის სახელობის უნივერსიტეტი, ფარმაციის დეპარტამენტი, ნაპოლი, იტალია;

Luciana P. Tavaresa, Hong Yong Peha, Wan Shun Daniel Tana, Hadas Pahimaa, Pasquale Maffia,

აბსტრაქტი

ზრდასრული ადამიანის სუნთქვის საშუალო სიხშირე შეადგენს წუთში 12-20 სუნთქვას, რაც მუდმივად ახდენს ფილტვებზე ალერგენებისა და მავნე ნაწილაკების ზემოქმედებას. შედეგად, სასუნთქი გზების დაავადებები, როგორებიცაა ასთმა, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD) და ქვედა სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციები (LTRI), მსოფლიოში სიკვდილის წამყვანი მიზეზია. მიუხედავად იმისა, რომ ასთმა, COPD და LTRI აბსოლუტურად განსხვავებული დაავადებებია, დაავადების პროგრესირების განსხვავებული მექანიზმებით, მათ საერთო მახასიათებელი აქვთ - სასუნთქი გზების ანთება, გრანულოციტებისა და მასტოციტების ინტენსიური რეკრუტირებითა და გააქტიურებით. ნეიტროფილები, ეოზინოფილები, ბაზოფილები და მასტოციტები გადამწყვეტი მოთამაშეები არიან მასპინძლის პათოგენებისგან თავდაცვისა და ფილტვის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში. მავნე ნაწილაკებთან კონტაქტის დროს, ფილტვის თავდაცვის მექანიზმის ნაწილი სასუნთქ გზებში ამ უჯრედების რეკრუტირებაა. მათი დამცავი ხასიათის მიუხედავად, ფილტვებში გრანულოციტების და მასტოციტების გადაჭარბებული გააქტიურება ან დაგროვება სასუნთქი გზების არასასურველ ქრონიკულ ანთებას და დაზიანებას იწვევს. ფილტვების ფიზიოლოგიაში ამ ლეიკოციტების ნათელი და ბნელი მხარის გაგება, როგორც ასეთი, გზას უხსნის დაავადების ამ მნიშვნელოვანი მექანიზმის მიზნობრივი თერაპიის შემუშავებას. აქ განვიხილავთ რესპირატორულ დაავადებებში გრანულოციტების როლს და შევაჯამებთ თერაპიულ სტრატეგიებს, რომლებიც ორიენტირებულნი არიან ფილტვებში გრანულოციტების რეკრუტირებასა და აქტივაციაზე.

საკვანძო სიტყვები: გრანულოციტები, ასთმა, ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება, ქვედა სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციები, ფილტვების ანთების მიზნობრივი თერაპია

1. შესავალი

ფილტვები მუდმივად ექვემდებარება ქიმიურ ნივთიერებების, ნაწილაკების, ალერგენებისა და მიკროორგანიზმების ზემოქმედებას გარე გარემოდან, რაც ინფექციებისა და დაზიანებების მიმართ მათ მგრძნობელობას იწვევს. ცნობილია, რომ რესპირატორული დაავადებები მსოფლიოში სიკვდილის ერთ-ერთი წამყვანი მიზეზია, რაც ინვალიდობაზე მორგებული სიცოცხლის წლების (DALYs) 10%-ზე მეტს შეადგენს - რაც დაავადების გამო დაკარგული აქტიური სიცოცხლის ხანგრძლივობის შეფასებაა [1]. საერთო რესპირატორული დარღვევები შეიძლება დაჯგუფდეს ალერგიულ ანთებად (მაგ., ასთმა), დესტრუქციულ პათოლოგიებად, როგორიცაა ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული

დაავადება (COPD) და ქვედა სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციებად. ქრონიკულ რესპირატორულ პათოლოგიურ მდგომარეობებს შორის, COPD-ს, ასთმას და ფილტვის ფიბროზს ჯერ კიდევ არ აქვს ეფექტური მკურნალობა. მეტიც, ვაქცინებისა და ანტიბიოტიკების ხელმისაწვდომობის მიუხედავად, ქვედა სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციები ყველა დაავადების გამო სიკვდილიანობის მიზეზებს შორის კვლავ მეექვსე ადგილასაა, ხოლო ხუთ წლამდე ასაკის ბავშვებში - სიკვდილის პირველი მიზეზია [2]. ამიტომ, სასუნთქი გზების ამ დაავადებების პათფიზიოლოგიის გაგება ახალი თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებისთვის გადამწყვეტია, რათა დაავადების ტვირთი შემცირდეს ან თავიდან იქნას აცილებული.

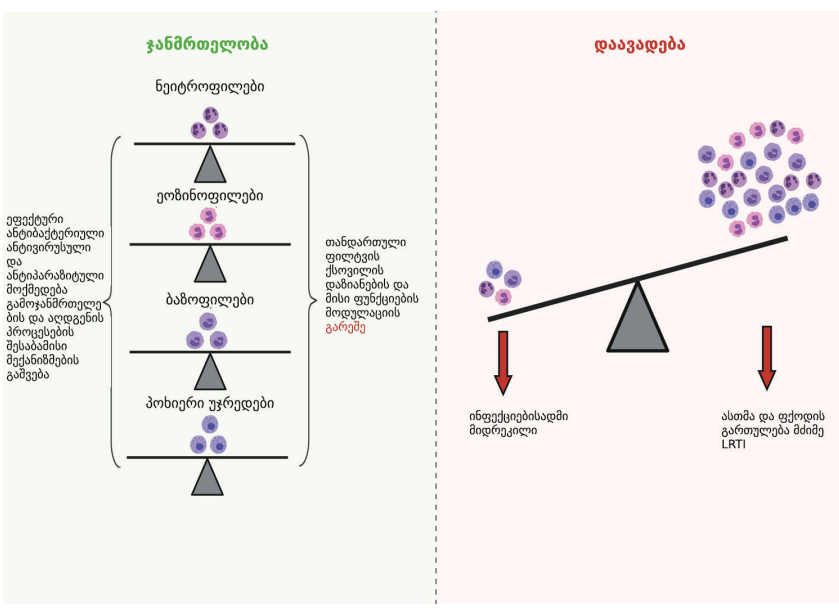
ანთება რამდენიმე რესპირატორული დაავადების საერთო მახასიათებელია. აღსანიშნავია, რომ გრანულოციტების - ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, ბაზოფილების - და მასტოციტების აქტივაციის შემოდინება მნიშვნელოვანია პათოგენების გამრავლების გასაკონტროლებლად და ქსოვილების აღდგენის პროგრამების ინდუცირებისთვის, რაც ხელს უწყობს ფილტვის ჰომეოსტაზის აღდგენას. მეორე მხრივ, ფილტვებში გრანულოციტების გადაჭარბებულმა გააქტიურებამ ან გადაჭარბებულმა რეკრუტირებამ შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე დაზიანება, რამაც შეიძლება გააუარესოს დაავადება ან გააუარესოს მისი პროგნოზი (ნახ. 1). ამასთან დაკავშირებით, რესპირატორული დაავადებების მართვაში შემოთავაზებულია და, ხშირ შემთხვევაში, დანერგილია რამდენიმე ფარმაკოლოგიური მიდგომა, რომელიც მიზნად გრანულოციტების რეკრუტირებას და/ან ფუნქციას ისახავს.

ბაზოფილები, ეოზინოფილები და მასტოციტები კლასიკურად განიხილება, როგორც ალერგიისა და ასთმის დროს მავნე კომპონენტები [3-5]. თუმცაღა, ეს უჯრედები აგრეთვე მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ როლს ასრულებენ, სხვათა შორის, პარაზიტული ინფექციების მიმართ თავდაცვითი რეაქციების კოორდინაციაში, ქსოვილების რეპარაციაში, სიმსივნის კონტროლში და ანგიოგენეზში [6-9]. მეორე მხრივ, ნეიტროფილებს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვთ ბაქტერიული და სოკოვანი ინფექციების კონტროლისთვის, მაგრამ მათი რეგულაციის დარღვევის შემთხვევაში, მათ შეიძლება ქსოვილის დაზიანება გამოიწვიონ [10,11]. მაშასადამე, კვლავ რჩება გამოწვევებით აღსავსე კითხვა: ანთებითი პროცესის გრანულოციტები მეგობრები არიან თუ მტრები? აქ ჩვენ შევაჯამებთ გრანულოციტების და მასტოციტების როლს ასთმის, COPD-ის და მწვავე რესპირატორული ტრაქტის ინფექციებში და განვიხილავთ არსებულ და ახალ თერაპიებს, რომლებიც მიმართულია ბაზოფილების, ნეიტროფილების, მასტროციტებისა და ეოზინოფილების მიმართ, ფილტვის ამ დაავადებების გასაკონტროლებლად.

2. გრანულოციტების სახეები და მათი ფუნქციები

ზოგადად, გრანულოციტები განისაზღვრება, როგორც იმუნური უჯრედები, რომლებსაც ციტოპლაზმაში სპეციალიზებული გრანულები აქვთ და ტრადიციულად, მოიცავს ნეიტროფილებს, ეოზინოფილებსა და ბაზოფილებს [12]. მასტოციტები აგრეთვე გრანულების შემცველი იმუნური უჯრედებია, თუმცა, როგორც ქსოვილის რეზიდენტი უჯრედები, ისინი, როგორც წესი, გრანულოციტებში არ კლასიფიცირდება [13].

თითოეული ტიპის გრანულოციტის მარცვლოვანი შემცველობა სხვადასხვა უჯრედულ ფუნქციას უკავშირდება და ამ უჯრედების კლასიფიკაციისთვის გამოიყენება, სინათლის მიკროსკოპით ციტოქიმიური შეღებვის მეთოდების მეშვეობით. სხვადასხვა ფერმენტები, ანთებითი მედიატორები და ანტიმიკრობული პეპტიდები, სხვათა შორის,

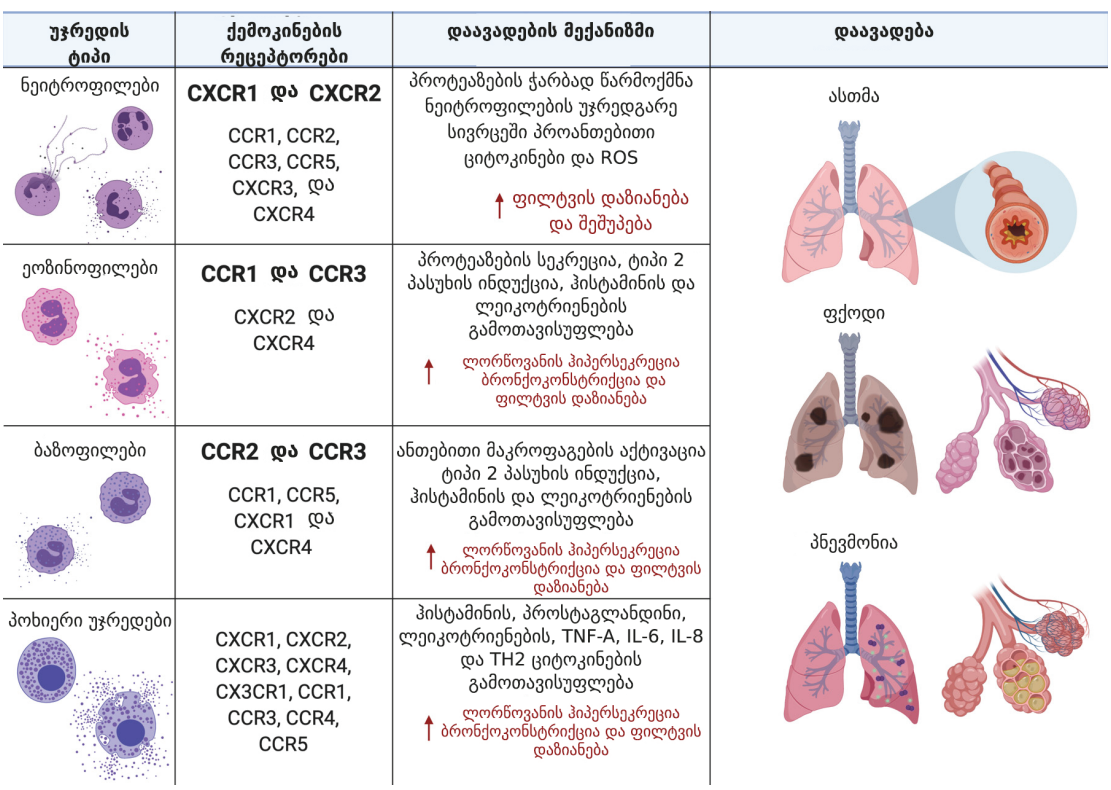


ნახატი.1. გრანულოციტები ჯანმრთელობასა და დაავადებაში. ნეიტროფილები, ეოზინოფილები, ბაზოფილები და მასტოციტები გადამწყვეტ რომს თამაშობენ ფილტვების ჯანმრთელობის შენარჩუნებაში, პოტენციური ინფექციების პრევენციის და საჭიროების შემთხვევაში, რეპარაციული რეაქციების გამოწვევის გზით. თუმცა, ამ უჯრედების გადაჭარბებულმა გააქტიურებამ ან რეკრუტირებამ შეიძლება ფილტვის დაზიანებისა და ბრონქოკონსტრიქციის ზრდა გამოიწვიოს, რაც ისეთ რესპირატორულ დაავადებებს, როგორებიცაა ასთმა, COPD და ქვედა სასუნთქი გზების ინფექციები, ამძიმებს და აძლიერებს (შექმნილია Biorender.com®-ით).

გრანულოციტების ციტოპლაზმურ გრანულებშია შეფუთული და უჯრედის გააქტიურებისას გამოიყოფა.

გრანულოციტები და მასტოციტები ძვლის ტვინში, ჰემატოპოეზის პროცესის მეშვეობით წარმოიქმნება [12,13]. ძვლის ტვინი უზრუნველყოფს შესაფერის ნიშებს პლურიპოტენტური და თვითგანახლებული ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების (HSCs) წარმოებისთვის, რომლებიც წარმოქმნიან ლიმფოიდურ ან მიელოიდურ მულტიპოტენტურ წინამორბედებს (MPPs) [14,15]. საბოლოოდ, MPP-ები ლიმფოიდურ ან მიელოიდურ ხაზებს წარმოქმნიან, რომლებიც, უჯრედების სხვა ტიპებს შორის, შესაბამისად, ლიმფოციტებსა და გრანულოციტებს მოიცავს [14]. საინტერესოა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ მასტოციტების მემკვიდრეობითი ხაზის წარმომავლობა ჯერ კიდევ საკამათოა, მომწიფებული მასტოციტები მასტოციტების წინამორბედებისგან წარმოიქმნება, რომლებიც აგრანულარული უჯრედების სახით ცირკულირებენ და შედიან ქსოვილებში, სადაც ასრულებენ განვითარებას, ხანგრძლივად დიფერენცირებული მასტოციტების სპეციფიკური ქვეჯგუფების სახით [15,16].

ძვლის ტვინში გრანულოციტების პროლიფერაციასა და მომწიფებას დაახლოებით 7-12 დღე სჭირდება, სანამ ისინი სისხლში გამოთავისუფლდებიან (მოცირკულირე ლეიკოციტები) და მოხდება მათი გადატანა სხვადასხვა ქსოვილში (რეზიდენტი ლეიკოციტები), მათ შორის, ფილტვებში [17,18]. ფიზიოლოგიურ პირობებში, ფილტვის ლორწოვან გარსში არსებული რეზიდენტი ეოზინოფილები, ნეიტროფილები, ბაზოფილები და მასტოციტები ლორწოვანის იმუნური ზედამხედველობისა და ორგანოებში ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლადაა მნიშვნელოვანი [6,7,19]. ფილტვების კონკრეტული დაზიანება, როგორიცაა ინფექცია, დაზიანება და ალერგენები, ცირკულაციიდან, სხვადასხვა ქემოკინის გრადიენტების მეშვეობით, მომწიფებული გრანულოციტების რეკრუტირებას იწვევს, რაც სტიმულის ბუნებაზეა დამოკიდებული [20]. გააქტიურებისას, რეზიდენტ მასტოციტებს და გრანულოციტებს ასევე ციტოკინების და ქემოკინების სეკრეცია შეუძლიათ, რაც სასუნთქ გზებში ლეიკოციტების დაგროვებას აძლიერებს [21]. თანდაყოლილი იმუნური რეცეპტორების მიერ ფილტვის უჯრედებში სხვადასხვა სტიმული ვლინდება (მაგ., შაბლონის ამომცნობი რეცეპტორები - PRRs) და ანთებით სასიგნალო კასკადებს იწვევს, რაც საბოლო ჯამში ქემოკინების განსხვავებული რეპერტუარების გამომუშავებას იწვევს. ეოზინოფილების, ნეიტროფილების და ბაზოფილების ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებს შეუძლიათ სპეციფიკური ქემოკინების ამოცნობა, რომლებიც მოცემული სტიმულის საპასუხოდ, გრანულოციტების სპეციფიკური ქვეჯგუფების რეკრუტირებას მედიაციას უწევენ (ნახ.2) [20]. ფილტვებში გააქტიურებული გრანულოციტები და/ან მასტოციტები დამპყრობლების წინააღმდეგ დამცავ რეაქციებს მედიაციას უწევენ, თუმცა, მათ ასევე შეუძლიათ იმუნოპათოლოგიის კონტრიბუცია.



სურათი 2. დაავადების გრანულოციტური მექანიზმები. ნეიტროფილების გააქტიურება და დეგრანულაცია პროტეაზების, ანტიმიკრობული პეპტიდების, პეროქსიდაზების, ციტოკინების და ROS-ის გამოყოფას იწვევს, რომლებიც ფილტვის შეშუპებას ზრდიან და ფილტვის ეპითელურ და ენდოთელურ უჯრედებს აზიანებენ. ეოზინოფილების, ბაზოფილების და მასტოციტების გააქტიურება მე-2 ტიპის რეაქციებს აძლიერებს, ხოლო პროტეაზების, ჰისტამინის, ლეიკოტრიენების და პროსტაგლანდინების სეკრეცია ლორწოს სეკრეციას, ბრონქოკონსტრიქციას და ეპითელური უჯრედების დაზიანებას ზრდის (შექმნილია Biorender.com®-ით).

2.1. ნეიტროფილები

ნეიტროფილები სისხლის ყველაზე უხვი გრანულოციტებია, რომლებიც სწრაფად რეაგირებენ ვირუსულ, ბაქტერიულ და სოკოვან ინფექციებზე [20]. მორფოლოგიურად, ადამიანის ნეიტროფილებს მრავალწახნაგოვანი ბირთვი და მრავალრიცხოვანი, საკმაოდ ჰეტეროგენული ციტოპლაზმური გრანულები აქვთ, რომლებიც მცირე ზომისაა და ქიმიურად ნეიტრალური საღებავებით დამუშავებისას ღია ვარდისფერ ან მეწამულ-ლურჯ ფერს ღებულობენ. მწიფე ნეიტროფილების მარცვლოვანი შემცველობა უამრავ ანტიმიკრობულ პეპტიდს, მიელოპეროქსიდაზას (MPO), სერინის პროტეაზას პროტეაზა 3-ს (PR3), კათეფსინ G-ს, ნეიტროფილ ელასტაზას (NE), ფერმენტულ ინაქტიურ პროტეაზას კათიონურ ანტიმიკრობულ ცილა 37 kd-ს (CAP37, იგივე აზუროციდინი) და ნეიტროფილ სერინის პროტეაზა 4-ს (NSP4), ცისტეინ პროტეაზებს, ლაქტოფერინს, ლიპოკალინს, მეტალოპროტეინაზებსა და ჟელატინაზას მოიცავს [22]. ჯანმრთელ მდგომარეობაში, მოცირკულირე ნეიტროფილები ახდენენ ფილტვების ინფილტრაციას, სადღეღამისო შაბლონით, ახდენენ რა ფიზიოლოგიური მეთვალყურეობის რეაქციების კოორდინირებას [10] და ალვეოლარული მაკროფაგების რაოდენობის რეგულირებას [19].

რეზიდენტი ალვეოლარული მაკროფაგების და ფილტვის პარენქიმის უჯრედების მიერ მოცემული ანთებითი სტიმულის ამოცნობა ქემოკინების (მაგ., CXCL1, CXCL2, CXCL8), ციტოკინების (მაგ. IL-6, TNF-a) და სხვა პრო-ანთებითი მედიატორების წარმოქმნას იწვევს (მაგ., ლეიკოტრიენი (LT) B4), რომლებიც ხელს უწყობენ ფილტვებში ნეიტროფილების მნიშვნელოვან და სწრაფ რეკრუტირებას [23]. კლასიკურად, ნეიტროფილების ანთებითი ქემოკინის რეცეპტორები CXCR1 და CXCR2-ია [24], თუმცა, ნეიტროფილების ინფილტრაციამ შეიძლება სხვა რეცეპტორების ექსპრესიაც გაზარდოს, როგორებიცაა CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CXCR3 და CXCR4 [25]. ანთების საწინააღმდეგო მედიატორების გრადიენტები ნეიტროფილების სიმტკიცეს და ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიას ზრდის, რაც ფილტვის კაპილარულ კალაპოტში მათ შემდგომ შეკავებას და შემდგომ ფილტვებში ინფექციის/დაზიანების ადგილებში ტრანსმიგრაციას იწვევს [26]. გააქტიურებული ნეიტროფილები იშლება და ათავისუფლებს ანტიმიკრობულ პეპტიდებსა და სხვა წინასწარ ჩამოყალიბებულ მედიატორებს, რომლებიც ინფექციის ადგილზე პათოგენის კლირენსს მედიაციას უწევენ. გარდა ამისა, ნეიტროფილებს შეუძლიათ პოტენციური პათოგენების მოკვლა ნეიტროფილების უჯრედგარე ხაფანგების (NETs) ექსტრუზიით და ფაგოციტოზით [20]. ამიტომ, ნეიტროფილები ფილტვებში ინფექციებისგან დაცვის პირველ ხაზად განიხილება [23]. მათი კლასიკურად აღწერილი ფუნქციების გარდა, ნეიტროფილებმა ახლახან აჩვენეს, რომ მედიაციას უწევენ ქსოვილების რეპარაციას [27] და სიმსივნის საწინააღმდეგო რეაქციებს [28].

ამის საპირისპიროდ, ფილტვებში ნეიტროფილების მუდმივად არსებობამ და გადაჭარბებულმა გააქტიურებამ შეიძლება დაზიანება, ფილტვის დისფუნქცია და სიკვდილიც კი გამოიწვიოს [29,30]. სასუნთქი გზების რამდენიმე დაავადება, მათ შორის, COPD, ბრონქიოლიტი, პნევმონია, ასთმა და ფილტვების მწვავე დაზიანება, სასუნთქი გზების კედლებში ნეიტროფილებით ხასიათდება [31]. როგორც კლინიკურმა, ასევე ექსპერიმენტულმა მონაცემებმა აჩვენა ნეიტროფილების რაოდენობასა და ამ სასუნთქი გზების დაავადებების სიმძიმესა და პროგრესირებას შორის კავშირი [32-34]. შემდგომში, ნეიტროფილების ეს ორმაგი „სახე“ ამ უჯრედების სხვადასხვა ფენოტიპებით (N1 და N2) დასტურდება, რომლებსაც შეუძლიათ ფილტვის კიბოს ხელი შეუწყონ ან დათრგუნონ [35]. სასუნთქი გზების დაავადებებში ნეიტროფილების ურთიერთსაპირისპირო როლის გათვალისწინებით, სრულყოფილად მორგებული პასუხი იდეალურია პოტენციური დამპყრობლების ეფექტური კლირენსის გასაუმჯობესებლად, ფილტვის იმუნური შუამავლობით გამოწვეული დაზიანების თავიდან ასაცილებლად.

2.2. ეოზინოფილები

ეოზინოფილები სისხლში იმდენად უხვი არაა, როგორც ნეიტროფილები და ძირითადი გრანულებით ხასიათდება, რომლებიც კლასიკური ციტოლოგიური საღებავებით, როგორიცაა ეოზინი, ვარდისფრად ან ნარინჯისფრად იღებება. ეოზინოფილების მარცვლოვანი შიგთავსი კათიონურ ცილებს მოიცავს, როგორებიცაა ეოზინოფილის კატიონური ცილა (ECP, ანუ RNase3), ეოზინოფილისგან მიღებული ნეიროტოქსინი (EDN, ასევე ცნობილი როგორც RNase2), ძირითადი საბაზისო პროტეინი (MBP), ეოზინოფილ პეროქსიდაზა (EPO), ჰიდროლიზური ფერმენტები და ციტოკინების, ქემოკინებისა და ზრდის ფაქტორების წინასწარ ჩამოყალიბებული მრავალფეროვანი რეპერტუარი [36]. ეოზინოფილები ფილტვებში ძირითადად IL-5, ეოტაქსინის ან ჰისტამინის წარმოების საპასუხოდ გროვდება [37,38]. გარდა ამისა, IL-5 გადამწყვეტ როლს თამაშობს ეოზინოფილების წარმოქმნაში, მომწიფებასა და გადარჩენაში [39]. ანთებით ქემოკინურ რეცეპტორებს შორის, ეოზინოფილებში ძალიან გამოხატულია CCR1 და CCR3 [24]. ისტორიულად, ითვლება, რომ ეოზინოფილები პარაზიტული ინფექციებისგან თავდაცვას უწყობენ ხელს, მათი ციტოპლაზმური მარცვლოვანი შიგთავსის გამოთავისუფლების გზით. თუმცა, ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ ეოზინოფილებს ასევე შეუძლიათ გააძლიერონ ანტივირუსული რეაქციები [40,41] და აქვთ იმუნომოდულატორული ფუნქციები [42].

ეოზინოფილების „ბნელ“ მხარეზე ასთმაში მათი როლი მეტყველებს. ფილტვებში ეოზინოფილების რეკრუტირება და აქტივაცია ასთმის სიმძიმესთან

ასოცირდება და, შესაბამისად, თერაპიული სტრატეგიების შემუშავების სამიზნეა [43]. ჰომეოსტაზსა და დაავადებაში ეოზინოფილების კონტრასტული როლის გამო, ვარაუდობენ, რომ სხვადასხვა ფენოტიპი უკავშირდება განსხვავებულ კონტექსტს. და მართლაც, ფილტვები რეზიდენტი ეოზინოფილების მორფოლოგიურ და ფუნქციონალურ განსხვავებულ პოპულაციას შეიცავს, რომლებიც ასთმის დროს T helper (Th) 2-ის პასუხის მნიშვნელოვან მარეგულირებლებს წარმოადგენენ, ანთებით რეკრუტირებული ეოზინოფილებისგან განსხვავებით [6]. ამგვარად, ეოზინოფილებზე მიმართული ახალი თერაპიები, სავარაუდოდ, გაითვალისწინებენ შერჩეული ეოზინოფილების ფენოტიპებს, რომლებიც უკავშირდება დაავადების განვითარებას და არა მათ დამცავ ფუნქციებს.

2.3. ბაზოფილები

ბაზოფილები ადვილად გამოიცნობა მათი მრავალრიცხოვანი მეტაქრომატული გრანულებით. ძირითადი პიგმენტები, როგორიცაა მეთილენი და ტოლუიდინის ლურჯი, ბაზოფილის გრანულებს მუქ იისფრად ღებავენ, ცისფერი ფერისგან განსხვავებით, რომელიც მასტოციტების გრანულებში ჩანს [44]. სისხლში ბაზოფილები შედარებით იშვიათ პოპულაციას წარმოადგენენ, რაც მათ იზოლირებას და შესწავლას ართულებს [45]. როგორც ასეთი, ბაზოფილების იმუნოლოგიური როლები, სხვა ლეიკოციტებთან შედარებით, უგულებელყოფილია. ძირითადად, ბაზოფილების რეკრუტირება ანთებითი CCL ქემოკინებით (CCL2, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11 CCL12, CCL13) CCR2 და CCR3-ის გააქტიურებას უკავშირდება [24]. მარცვლოვანი შიგთავსიდან გამომდინარე, ბაზოფილები მასტოციტებთან იზიარებენ გარკვეულ ფუნქციებს. ბაზოფილების გააქტიურებისას გამოიყოფა ჰისტამინი, ქონდროიტინის სულფატი, პროტეოლიზური ფერმენტები, ცისტეინილ ლეიკოტრიენები (cysLTs), PAF და ციტოკინები და როგორც მასტოციტების შემთხვევაში, ისინი უკავშირდება ალერგიის და ასთმის პათოფიზიოლოგიას [46,47]. გარდა ამისა, ბაზოფილებს შეუძლიათ იმოქმედონ როგორც ანტიგენის წარმდგენ უჯრედებს და Th2 პასუხები გამოიწვიონ, რითაც ხელს უწყობენ მასპინძლის დაცვას როგორც ჰელმინთური პარაზიტების, ისე ქრონიკული ალერგიული ანთებისგან [48].

საინტერესოა, რომ ბაზოფილები ასევე ალვეოლური მაკროფაგების ფუნქციას და განვითარებას არეგულირებენ, გრანულოციტ-მაკროფაგების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის (GM-CSF) წარმოქმნის გზით [7]. მიუხედავად იმისა, რომ ბაზოფილების ფიზიოლოგიური მოქმედებები ცუდადაა აღწერილი, მათი წვლილი სასუნთქი გზების დაავადებებში, როგორიცაა ასთმა, შედარებით უფრო ფართოდაა შესწავლილი. მასტოციტებთან ერთად გააქტიურებული ბაზოფილები მე-2 ტიპის ანთებას უწყობენ ხელს, ისეთი ციტოკინების სეკრეციით, როგორებიცაა, სხვათა შორის, IL-5, IL4, IL-13 და თიმუსის სტრომული ლიმფოპოეტინი (TSLP) [44]. თუმცა, ბაზოფილები მასტოციტებისგან არა მხოლოდ მათი მორფოლოგიური მახასიათებლებით შეიძლება განვასხვავოთ, არამედ მათი ქსოვილებში განაწილებით, სიცოცხლის ხანგრძლივობით და ონტოგენურობით. მასტოციტებისგან განსხვავებით, ბაზოფილები მომწიფებას ძვლის ტვინში ასრულებენ და ცირკულაციაში ხანმოკლე უჯრედებს წარმოადგენენ (2-3 დღე), რომლებიც ანთების დროს ფილტვებში გადადიან [44]. მიუხედავად ამისა, საჭიროა უჯრედების იზოლაციისა და სიგნალიზაციის ახალი მიდგომები, რათა ნათელი მოეფინოს ბაზოფილების ფუნქციას, როგორც ჯანმრთელის მდგომარეობის, ისე ავადმყოფობისას.

2.4. მასტოციტები

მასტოციტები ძლიერ გრანულირებული, მონონუკლეირებული უჯრედებია, რომლებიც CD34+ პროგენიტორებისგან ვითარდება. ძვლის ტვინში გაფართოების შემდეგ, ეს წინამორბედები სისხლის ნაკადში ცირკულირებენ და ქსოვილის რეზიდენტი უჯრედები ხდებიან. მასტოციტების წინამორბედები ქსოვილებში ციტოკინების, განსაკუთრებით, ღეროვანი უჯრედების ფაქტორის (SCF), cKit-ის მაღალი აფინურობის ლიგანდის გავლენის ქვეშ მწიფდებიან [49]. ცნობილია, რომ მასტოციტები იმუნოგლობულინ (Ig) E-ზე დამოკიდებული ბილიკით აქტიურდებიან. თუმცა, მათი სტიმულირება IgE-სგან დამოუკიდებელი რამდენიმე ტრიგერითაა შესაძლებელი, რომლებიც სხვადასხვა ზედაპირულ რეცეპტორებს ააქტიურებენ, როგორებიცაა ზარისებრი რეცეპტორები (TLR), G პროტეინთან დაწყვილებული რეცეპტორები (GPCRs), კომპლემენტის რეცეპტორები, ლექტინის რეცეპტორები და ადამიანის მას-თან დაკავშირებული ახლახან იდენტიფიცირებული G- პროტეინთან დაწყვილებული რეცეპტორის წევრი X2 (MGRX2) [50]. მასტოციტების აქტივაციისთვის მნიშვნელოვანია ქემოკინის რეცეპტორები, როგორებიცაა CXCR1-4, CX3CR1, CCR1, CCR3-5 [51]. გააქტიურების შემდეგ, მასტოციტები დეგრანულირდება და მაღალ ბიოაქტიურ მედიატორებს ათავისუფლებს, რომლებიც სამ ძირითად კატეგორიადაა დაჯგუფებული: გრანულასთან ასოცირებული წინასწარ ჩამოყალიბებული მედიატორები, როგორებიცაა ტრიპტაზა, ქიმაზა, ჰისტამინი, ჰეპარინი და TNF-α; დე-ნოვო სინთეზირებული ლიპიდური მედიატორები, როგორებიცაა LTC4, D4, E4 და B4, თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი (PAF) და პროსტაგლანდინი (PG)D2; და ბოლო, მაგრამ არანაკლებ მნიშვნელოვანი, ციტოკინებისა და ქემოკინების მასივი, მათ შორის, IL-6, IL-8, IL-4, IL-5, IL-10 და ეოტაქსინი [52]. სანამ წინასწარ ფორმირებული და ლიპიდური მედიატორები წუთებში გამოიყოფა, ციტოკინები და ქემოკინები მასტოციტების გააქტიურებიდან რამდენიმე საათის შემდეგ, პასუხის გვიან ფაზაში გამოიყოფა. აღსანიშნავია,

რომ სპეციფიკური სტიმულიდან გამომდინარე, მასტოციტებს შეუძლიათ ყველა სახის მედიატორი გამოათავისუფლონ, ან დიფერენციალურად გაათავისუფლონ გარკვეული სახის მედიატორები [53].

როგორც წესი, ადამიანის მასტოციტები პროტეაზას შემცველობით გამოირჩევიან, შესაბამისად, მათ როგორც ტრიპტაზას შემცველ (MCT), ქიმაზას შემცველ (MCC) და ტრიპტაზა/ქიმაზას შემცველ (MCTC) მასტოციტებს მოიხსენიებენ [52]. გარდა ამისა, მასტოციტების შემდგომი ჰეტეროგენურობის შესახებ ძლიერი მტკიცებულება არსებობს, მათი რეცეპტორების, მედიატორების და მათი შემდგომი ფუნქციური ქსოვილის სპეციფიკურობის მიხედვით. მაგალითად, ფილტვის მასტოციტები ახდენენ TLR-ების მაღალი დონის ექსპრესიას, ხოლო კანის მასტოციტები ამ კლასის რეცეპტორების დაბალ დონეს ავლენენ [54]. უფრო მეტიც, ცოტა ხნის აღმოჩნდა, რომ ანტი-IgE-ს შუამავლობით გააქტიურება ფილტვის იზოლირებული მასტოციტებიდან LTC4-ისა და PGD2-ის უფრო მეტ გამოყოფას იწვევს, მათი კანის, გულის და სინოვიალური ღრუს კოლეგებთან შედარებით [55]. მეორე მხრივ, ნივთიერება P, MRGPRX2 აგონისტი, ფილტვის მასტოციტებიდან ლიპიდური შუამავლის გამომუშავების ინდუცირებას ვერ ახდენდა და არ იწვევდა ჰისტამინისა და ტრიპტაზას განთავისუფლებას როგორც ფილტვის, ასევე გულის მასტოციტებიდან, მაშინ როცა მან მოახდინა ამ მედიატორების მნიშვნელოვანი კონცენტრაციაზე დამოკიდებული გამოთავისუფლების ინდუცირება კანის მასტოციტებიდან [55]. ფილტვებში მასტოციტების ძირითადი პოპულაცია MCT ტიპისაა, რომელიც ძირითადად ბრონქულ და ბრონქიოლარულ შემაერთებელ ქსოვილშია განლაგებული [54,56]. ასევე, მასტოციტები რამდენიმე რესპირატორული პათოგენით აქტიურდებიან, როგორებიცაა Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumonia, გრიპის ვირუსი და რესპირატორული სინციტიალური ვირუსი (RSV) [57,58], და ცოტა ხნის წინ აჩვენეს, რომ ანტიგენის წარმდგენი უჯრედებივით მოქმედებენ [59]. ამრიგად, ფილტვებში მასტოციტები ორმაგ როლს ასრულებენ: ისინი ხელს უწყობენ ალერგიულ ასთმას, როდესაც ძირითადად IgE- მექანიზმებით აქტიურდებიან, და ისინი ასევე, როგორც ჩანს, სენტინელური უჯრედები არიან, ფილტვის სხვადასხვა პათოგენების წინააღმდეგ.

3. გრანულოციტები სასუნთქი გზების დაავადებებში 3.1. ასთმა

ასთმა სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთებითი დაავადებაა, რომლითაც 235 მილიონ ადამიანზე მეტი ავადობს მთელს მსოფლიოში [60,61] და კლასიკურად ანთებით, ლორწოს ჰიპერსეკრეციით, სასუნთქი გზების ჰიპერმგრძნობელობით (AHR) და სასუნთქი გზების რემოდელირებით ხასიათდება [62]. ეს ჰეტეროგენული ქრონიკული აშლილობა სხვადასხვა ანთებითი უჯრედებითა და უჯრედული კომპონენტებითაა ორკესტრირებული, სხვადასხვა კლინიკური ფენოტიპისა და რთული საფუძვლად მყოფი ენდოტიპების დასამყარებლად [63]. ასთმის განვითარებაში გრანულოციტები დიდ როლს თამაშობენ და როგორც ჩანს, გრანულოციტების განსხვავებული პოპულაციები კონკრეტულ ფენოტიპებსა და ენდოტიპებს უკავშირდებიან. ამგვარად, ალერგიულ ფენოტიპში ანთებითი და იმუნური პროცესები სასუნთქ გზებში ეოზინოფილების რეკრუტირებას უკავშირდება, რაც ფილტვებში Th2-ზე პასუხის კარდინალური მახასიათებელია [64]. მეორე მხრივ, არსებობს ასთმური პაციენტების ქვე-პოპულაცია, რომლებიც განიხილება, როგორც იმუნოლოგიურად Th2-ზე არამოპასუხე, სადაც ძირითადი ანთებითი უჯრედები, რომლებიც პათოგენეზში მონაწილეობენ, ნეიტროფილები არიან. ასთმის დამატებითი ფენოტიპები/ენდოტიპები მოიცავს Th1-ზე დამახინჯებულ პასუხებს, ანთებას Th17-ის მაღალი დონის პირობებში, სიმსუქნესთან და მოწევასთან ასოცირებულ ასთმას, ვარჯიშით გამოწვეულ ბრონქოკონსტრიქციას და ძალიან გვიან დაწყებულ ასთმას, რომელიც უკავშირდება ფილტვის ფუნქციის დაქვეითებას დაბერებისას [44, 63].

ჩვეულებრივ, ალერგიული ასთმა შესუნთქული ალერგენების მიმართ არასათანადო იმუნური პასუხითაა ინიცირებული [65], როგორებიცაა სახლის მტვრის ტკიპა, სპორები, მტვერი, ცხოველების ბეწვი და ა.შ. [66]. სასუნთქ გზებში ალერგენების ზემოქმედებამ, ალერგიული რეაქციების დასაწყებად, შეიძლება სასუნთქი გზების ეპითელიუმზე არსებული რეცეპტორები გააქტიუროს, როგორებიცაა TLRs და PRRs [67]. ეს დენდრიტული უჯრედების მიერ სასუნთქი გზების ეპითელიუმის ბაზალურ მემბრანაში ამ ანტიგენების დაჭერას და დამუშავებას იწვევს, სადაც ისინი მწიფდებიან და ლიმფურ კვანძებში მიგრირებენ, რათა დამუშავებული ანტიგენი ნაივურ CD4+ T უჯრედებს წარუდგინონ [68,69]. IL-4-ის არსებობა ნაივური CD4+ T უჯრედების Th2 უჯრედებად დიფერენციაციას განაპირობებს. სასუნთქ გზებში ეოზინოფილების ტრანსმიგრაცია სასიგნალო გზების კასკადს მოიცავს, სადაც Th2 უჯრედების პრაიმინგი და გააქტიურება ათავისუფლებს ციტოკინებს, მათ შორის IL-5-ს. ეოზინოფილების მომწიფების, მიგრაციის და გადარჩენის მედიაციის გარდა [39], IL-5, ქემოკინებთან კომბინაციაში, როგორებიცაა ეოტაქსინი, ადჰეზიური მოლეკულები, როგორებიცაა ICAM-1, VCAM-1, E-სელექტინი და ინტეგრინი VLA-4, სასუნთქ გზებში ეოზინოფილიას იწვევს [70,71]. ფაქტობრივად, ასთმაში IL-5-ის გადამწყვეტი როლი ადრინდელ კვლევებშია დადასტურებული IL-5-დეფიციტის მქონე თაგვებზე, რომლებიც ეოზინოფილების შემცირებულ მოძრაობას სასუნთქ გზებში და დაქვეითებულ AHR-ს აჩვენებდნენ [72]. გააქტიურებისას ეოზინოფილები ციტოტოქსიურ გრანულ პროტეინებს გამოყოფენ, როგორებიცაა MBP და EPO, რაც სასუნთქი გზების ეპითელური უჯრედების დაზიანებას და მასტოციტებიდან და ბაზოფილებიდან ჰისტამინის გამოთავისუფლებას იწვევს [73]. გარდა იმისა, რომ ეოზინოფილები უშუალოდ მარცვლოვანი ცილების წარმოებით სასუნთქი გზების დაზიანებას

იწვევს, კვლევებმა აჩვენა, რომ იგი LTC4-ის წყაროა, რომელიც LTD4-ად და LTE4-ად გარდაქმნის შემდეგ, ასთმის დროს AHR-ში, ლორწოს ჰიპერსეკრეციაში და ბრონქოკონსტრიქციაში მონაწილეობს [74].

აგრეთვე, მასტოციტები და ბაზოფილები ასთმის პათოგენეზში მონაწილეობენ [48]. ციტოკინები IL-4 და IL-13, რომლებიც ძირითადად Th2 უჯრედებიდან წარმოიქმნება, B უჯრედებს აიძულებს იზოტიპური კლასი გაიარონ IgM-დან IgE-ზე [75]. Th2 და B უჯრედებს შორის ურთიერთქმედება (CD40 - CD40 L სიგნალის მეშვეობით) B უჯრედებს ააქტიურებს, რათა სისხლის ნაკადში IgE ანტისხეულები გამოიმუშაონ, რომლებიც მაღალი აფინურობის IgE რეცეპტორებს (FcεRI) მასტოციტების და ბაზოფილების ზედაპირთან აკავშირებენ [76] . როდესაც ფილტვები ხელახლა ექვემდებარება ალერგენის ზემოქმედებას, IgE-ალერგენის წარმოქმნილი კომპლექსები FcεRI ჯვარედინ კავშირს იწვევს, რაც მასტოციტების აქტივაციას და დეგრანულაციას განაპირობებს [76]. წინასწარ ჩამოყალიბებული ჰისტამინისა და TNF-α-ის და ახლადწარმოქმნილი არაქიდონის მჟავას მეტაბოლიტების გამოყოფა დიდწილად ასთმური რეაქციის ადრეულ სიმპტომებზე, მათ შორის, ბრონქოკონსტრიქციაზეა პასუხისმგებელი [5,77]. აგრეთვე, მასტოციტებს აქტიური როლი აქვთ გვიანი ფაზის რეაქციაში, რომელსაც მედიაციას უწევს ციტოკინებისა და ქემოკინების გამოთავისუფლებით [78]. უჯრედი კიდევ ერთი ტიპი, რომელიც ჰისტამინს წარმოქმნის, არის ბაზოფილი, თუმცა, IgE-ზე ორიენტირებულ პასუხებში იგი ისეთივე თვალსაჩინო არაა, როგორც მასტოციტები, რაც ალერგიული ასთმისთვისაა დამახასიათებელი [79]. ბაზოფილები აწარმოებენ ციტოკინებს IL-4 და IL-13, რომლებიც ასთმის Th2 ანთებისკენ გადასვლას უწყობენ ხელს [80]. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მტკიცებულება, რომელიც აჩვენებს, რომ ბაზოფილის სიცოცხლე შეიძლება გახანგრძლივდეს IgE-ს FcεRI-თან შეერთებით [81], თანდაყოლილ იმუნიტეტსა და ასთმაში ბაზოფილების წვლილის სრული მასშტაბი ჯერ კიდევ გასარკვევია.

აგრეთვე, ცნობილია, რომ ასთმის პათოგენეზში ნეიტროფილები თამაშობენ როლს. ნეიტროფილების მინიმალური ინფილტრაცია მსუბუქი და ზომიერი ასთმის მქონე პაციენტების სასუნთქ გზებში შეინიშნება, თუმცა, იგი მძიმე ასთმის და ასთმის მწვავე გამწვავების მქონე პაციენტების სასუნთქ გზებშიცაა შესამჩნევი [82,83]. ნეიტროფილებს შეუძლიათ IL-8-ის მეშვეობით (ან CXCL1/2 თაგვებში) ეოზინოფილების მოზიდვა და ეოზინოფილების დეგრანულაციის გამოწვევა, ნეიტროფილური ლაქტოფერინის და ელასტაზას სეკრეციის გზით [84]. გარდა ამისა, IL-17-ის მომატებულმა დონემ აჩვენა, რომ ასთმის მქონე პაციენტებში ნეიტროფილების ზრდასთან და დაავადების სიმძიმესთან კორელირებს [85]. მატრიცული მეტალოპროტეინაზა (MMP)-9 ძირითადად ნეიტროფილების მიერ წარმოიქმნება და იგი ასევე უწყობს ხელს ეოზინოფილების მიგრაციასა და სასუნთქი გზების რემოდელირებას [86]. დენდრიტული უჯრედის წარდგენა სასუნთქ გზებში MMP-9 ანტიგენის ათვისებას საჭიროებს; ამიტომ, MMP-9 ნოკაუტის მქონე თაგვები სასუნთქ გზებში ალერგიული ანთების შემცირებას აჩვენებენ [87].

3.2. მიზნობრივი თერაპია გრანულოციტებით ასთმისთვის

კორტიკოსტეროიდები (CS) ასთმის თერაპიაში ოქროს სტანდარტია და მიუხედავად იმისა, რომ ისინი სასუნთქი გზების ეოზინოფილიის შესამცირებლად ეფექტურია, მუდამ მტკიცდება, რომ ისინი ნეიტროფილური ანთების წინააღმდეგ არაეფექტურია [88,89]. გარდა ამისა, ჩვეულებრივ, ნეიტროფილური ასთმა გვხვდება პაციენტებში, რომლებიც CS-ით მკურნალობენ, რადგან ამ პრეპარატებს შეუძლიათ ნეიტროფილების აპოპტოზი შეამცირონ და პოტენციურად, ნეიტროფილების აქტივაციას შეუწყონ ხელი [64]. აღსანიშნავია, რომ სხვადასხვა კვლევამ ასთმის დროს ნეიტროფილების რეკრუტირების შემცირებაში მაკროლიდების, ანტი-IL17 თერაპიის და CXCR1/2 ანტაგონიზმის ეფექტი შეაფასა [90-92]. თუმცა, მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება არ ინახა, და ამგვარად, ამ მკურნალობის სტრატეგიების ეფექტის შესაფასებლად საჭიროა შემდგომი კვლევა, ასთმის მქონე სხვადასხვა ქვეპოპულაციაში.

ასთმისთვის ამჟამად არსებული თერაპიები შეიძლება დაჯგუფდეს ალერგიული ასთმის (შრატში IgE-ის მაღალი დონე და ატოპია), ეოზინოფილური ასთმის (გამწვავებები,ეოზინოფილები ნახველში და სტეროიდზე დამოკიდებული ასთმა), ნეიტროფილური ასთმის (ნეიტროფილები ნახველში, სტეროიდების მიმართ რეზისტენტული და/ან არა-Th2 ფენოტიპი) და ჰაერის ნაკადის ქრონიკული ობსტრუქციის (ფილტვების დაბალი ფუნქცია და შრატის მაღალი პერიოსტინი) მიმართ მიმართულებად [93]. საინჰალაციო სელექტიური β2-აგონისტები ყველაზე გავრცელებული წამალია, რომელიც ასთმის სიმპტომების სწრაფ შემსუბუქებას უზრუნველყოფს [94]. ისინი ეფექტური ბრონქოდილატორები არიან, თუმცა, მათ არ შეუძლიათ სასუნთქი გზების მიმდინარე ანთების ჩახშობა. ხანმოკლე მოქმედების β2-აგონისტები (SABA) მოკლევადიან შვებას უზრუნველყოფენ (მოქმედების დაწყება 5 წუთში, ხანგრძლივობა 4-6 სთ), ხოლო ხანგრძლივი მოქმედების β2-აგონისტები (LABA) უფრო ხანგრძლივ (12 საათზე მეტი) ბრონქოდილაციას განაპირობებენ [62]. LABA-ით AHR-ის შემცირება, სასუნთქი გზების ანთების შემცირების გარეშე, დაავადების კონტროლის ცრუ შეგრძნებას იწვევს და ანთებითი პროცესის უკონტროლო პროგრესირებას განაპირობებს [95].

სასუნთქი გზების ანთების კონტროლისა და სასუნთქი გზების დაზიანების/რემოდელირების თავიდან ასაცილებლად, საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდები (ICS) მკურნალობის პირველი ხაზია და, LABA-სთან ერთად, ისინი ასთმის მართვაში ოქროს სტანდარტად განიხილება. ICS ამცირებს სასუნთქ გზებში ანთებასთან დაკავშირებულ ლეიკოციტების ინფილტრაციას და სასუნთქი გზების ანთებას თრგუნავს, რაც ასთმის

შემსუბუქებას იწვევს და დაავადების უფრო ეფექტურ მართვას განაპირობებს [62,96]. მიუხედავად იმისა, რომ ICS სასუნთქი გზების ანთებას თრგუნავს, იგი დაავადებას არ კურნავს. კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ნაკლი პაციენტთა ქვეჯგუფში ICS-ის მიმართ რეზისტენტობის განვითარებაა, რაც უფრო მაღალი დოზების გამოყენებას საჭიროებს და, საბოლოოდ, უკონტროლო ანთების სისტემურად დასათრგუნად, პერორალური CS დანიშვნა ხდება საჭირო [62,97,98]. პერორალური CS-ით ხანგრძლივი მკურნალობა იდეალური არაა, მათი მრავალი გვერდითი ეფექტის გამო, მათ შორის, წყლის შეკავება, ლიპიდური და კორტიზოლის მეტაბოლიზმის დარღვევა, კატარაქტა, გლაუკომა, ოსტეოპოროზი და ოპორტუნისტული ინფექციების გაზრდილი რისკი [62,96]. აღსანიშნავია, რომ ასთმის მქონე პაციენტების დაახლოებით 10% ცუდად ან საერთოდ არ რეაგირებს CS-ზე, რაც ასთმის მართვის მთლიანი ღირებულების დაახლოებით 50%-ს შეადგენს [99].

ბრონქოკონსტრიქციისა და ეოზინოფილიის შესამცირებლად ალტერნატიული მიდგომაა ლეიკოტრიენის რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენება, როგორებიცაა მონტელუკასტი და პრანლუკასტი. ისინი CysLT1 რეცეპტორებს უკავშირდებიან, რომლებიც ექსპრესირდება სასუნთქი გზების გლუვ კუნთებზე და LTC4, LTD4 და LTE4 მოქმედებას ბლოკავენ, რაც ბრონქოდილაციას და სისხლში მოცირკულირე ეოზინოფილების შემცირებას იწვევს [100]. მიუხედავად იმისა, რომ CysLT1 რეცეპტორის ანტაგონისტები ასთმის სიმპტომებისა და ფილტვის ფუნქციის კლინიკურ გაუმჯობესებას აჩვენებენ, ისინი ICS-სთან შედარებით ნაკლებ ეფექტურია. თუმცა, ისინი ჯერ კიდევ გამოყენებაშია, ვინაიდან ისინი პერორალურად ეფექტურია, CS-სთან შედარებით ნაკლები არასასურველი გვერდითი ეფექტები აქვთ, და ალტერნატიულ მკურნალობას უზრუნველყოფენ პაციენტებისთვის, რომლებიც CS-ის მიმართ რეზისტენტულნი არიან [101]. გარდა ამისა, ახლახან აღმოჩნდა, რომ ეპითელური P2Y რეცეპტორების გააქტიურებამ შეიძლება ბრონქოკონსტრიქცია გამოიწვიოს, მაშინ როცა მონტელუკასტი მოქმედებს როგორც P2Y6 რეცეპტორის ანტაგონისტი, რაც ასთმის დროს მონტელუკასტის დამატებით პოტენციურ მოქმედებაზე მიუთითებს [102].

სისტემური ანთების ფართოდ დათრგუნვის ნაცვლად, ასთმის თანამედროვე თერაპიები უფრო ახალ მიზნობრივ მიდგომებს და დაავადების სამართავად თერაპიულ მონოკლონურ ანტისხეულებს (mAbs) იყენებენ [103]. კლასში პირველი ბიოლოგიური პრეპარატი, რომელიც შრატში IgE-ის და მასტოციტების მაღალი დონის მქონე პაციენტებში მდგრადი ალერგიული ასთმის სამკურნალოდაა განკუთვნილი, IgE-მანეიტრალიზებელი ჰუმანიზებული mAb ომალიზუმაბია, რომელიც აშშ-ს სურსათისა და წამლების ადმინისტრაციის (FDA) და ევროპის წამლის სააგენტოს (EMA) მიერაა დამტკიცებული, შესაბამისად, 2003 და 2005 წლებში [99]. IgE-ს იმ ნაწილთან დაკავშირების გარდა, რომელიც მასტოციტების და ბაზოფილების ზედაპირზე FcεRI-თან ურთიერთქმედებს, ომალიზუმაბს შეუძლია FcεRI-ს ექსპრესიის შემცირება, რითაც ასთმის დროს IgE-ს მედიაციურ რეაგირებას ამცირებს [62].

ეოზინოფილური ასთმის წინააღმდეგ მიზნობრივი თერაპიისთვის, მეპოლიზუმაბი და რელიზუმაბი mAb-ებია, რომლებიც ეოზინოფილიის შესამცირებლად IL-5-ს უმიზნებს. ორივე ეს ანტისხეული მოცირკულირე IL-5-ს ანეიტრალებს და IL-5 რეცეპტორთან (IL-5R) მის დაკავშირებას აფერხებს, რაც ფილტვებში სისხლის ეოზინოფილების შემცირებას იწვევს. თავდაპირველად, ისინი ასთმის არაშერჩეულ პაციენტებზე კლინიკურ კვლევებში არაეფექტური იყო, თუმცა, მათ პლაცებოს წინააღმდეგ ეფექტი აჩვენეს, როდესაც მძიმე ეოზინოფილური ასთმის მქონე პაციენტები შეირჩნენ [104,105]. ორივე პრეპარატი FDA-სა და EMA-ს მიერ, შესაბამისად, 2015 და 2016 წლებში დამტკიცდა. გარდა ამისა, თავად IL-5-ის მიმართ დამიზნების ნაცვლად, ბენრალიზუმაბი ჰუმანიზებული mAb-ია, რომელიც ადამიანის ეოზინოფილებსა და ბაზოფილებზე IL-5Rα ქვეერთეულს უკავშირდება და ლიგანდისგან დამოუკიდებელ IL-5R-ის სიგნალიზაციას ბლოკავს. ასევე, იგი ანტისხეულზე დამოკიდებული უჯრედის მედიაციით გამოწვეული ციტოტოქსიურობით (ADCC) მოქმედებს და, შესაბამისად, IL-5Rα-ექსპრესირებად უჯრედებს ამცირებს [106]. რამდენიმე IIb და III ფაზის კლინიკურმა კვლევამ გამწვავებების შემცირებასა და მძიმე ასთმის კონტროლში ბენრალიზუმაბის კლინიკური ეფექტურობა აჩვენა [107,108], 2017 წელს FDA-ს მიერ და 2018 წელს EMA-ს მიერ, მძიმე ეოზინოფილური ასთმის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ მის დამტკიცებამდე.

IL-5-ის გარდა, IL-4 და IL-13 ციტოკინები ასევე Th2 შუამავლობით გამოწვეული ანთების და B-უჯრედების დიფერენციაციის მნიშვნელოვანი მამოძრავებელი საშუალებები არიან, აგრეთვე, ხელს უწყობენ ეოზინოფილების რეკრუტირებას და იწვევს სასუნთქი გზების ბრონქოკონსტრიქციას [75]. არსებობდა ვარაუდი, რომ IL-4 და/ან IL-13 დამიზნება მე-2 ტიპის ანთების, ეოზინოფილების ტრეფიკინგის და AHR-ის დაქვეითებას მოუტანდა სარგებელს [109, 110]. მიუხედავად იმისა, რომ როგორც IL-4-ს, ისე IL-13-ს შეუძლიათ ჰეტეროდიმერული IL-4R კომპლექსების გააქტიურება, IL-4 უპირატესად IL-4Rα ქვეერთეულს აკავშირებს და Th2 ფუნქციას და IgE კლასის გადართვას არეგულირებს, ხოლო IL-13 ქემოკინების ინდუცირებას იწვევს, ეოზინოფილების ფილტვებში რეკრუტირებისთვის [76, 93]. ანტი-IL-4 mAb პასკოლიზუმაბმა პრეკლინიკურ კვლევებში გარკვეული პერსპექტივა აჩვენა [111], თუმცა, შემდგომში არ განვითარდა, საპილოტე კვლევაში სიმპტომური სტეროიდულ-ნაივური ასთმის მქონე პაციენტებში კლინიკური სარგებლის ნაკლებობის გამო (ClinicalTrials.gov, იდენტიფიკატორი: NCT00024544). გარდა ამისა, პიტრაკინრა (აეროვანტი)ადამიანის რეკომბინანტული IL-4 ვარიანტია, რომელიც IL-4Rα-ს ქვეერთეულს უკავშირდება და მოქმედებს როგორც IL-4/IL-

13-ის ორმაგი ანტაგონისტი, თავდაპირველად მოხსენებული იყო, რომ მას კლინიკურ კვლევაში არ ჰქონდა ეფექტურობა, რომელშიც რეკრუტირებულნი იყვნენ არასრულად კონტროლირებადი ICS და LABA ასთმის მქონე პაციენტები (ClinicalTrials.gov, იდენტიფიკატორი: NCT00801853). მიუხედავად ამისა, შემდგომმა ანალიზმა აჩვენა, რომ პიტრაკინრამ შეძლო ეოზინოფილური ასთმის მქონე კვლევის შერჩეულ მონაწილეებში ასთმის გამწვავებების შემცირება (ClinicalTrials.gov იდენტიფიკატორი: NCT00801853). ანალოგიურად, სრულად ადამიანის ანტი-IL-4Rα mAb AMG 317-მა II ფაზის კლინიკურ კვლევაში ზომიერი და მძიმე ასთმის მქონე პაციენტების მთელ ჯგუფში ასევე ვერ აჩვენა კლინიკური ეფექტურობა [112]. მეორე მხრივ, დუპილუმაბი, ადამიანის mAb, რომელიც IL-4Rα ქვეერთეულს უმიზნებს, ბლოკავს IL-4 და IL-13 გზებს და 2017 წლიდან დამტკიცებულია ზომიერი და მძიმე ატოპიური დერმატიტის სამკურნალოდ, ნაჩვენებია რა, რომ უკონტროლო ასთმის მქონე პაციენტებში ამცირებს გამწვავებებს და აუმჯობესებს ფილტვების ფუნქციებს [113]. ეფექტურია რა ასთმის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ICS და LABA მოუხსნეს [114], დუპილუმაბი შესაბამისად, 2018 და 2019 წლებში, FDA-მ და EMA-მ დაამტკიცეს, როგორც დამატებითი შემანარჩუნებელი თერაპია მძიმე უკონტროლო ასთმის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებსაც სისხლში ეოზინოფილების მატება ახასიათებთ.

ჰეტეროდიმერული ტიპის II IL-4R კომპლექსების IL-13-ით გააქტიურების გათვალისწინებით, ეს ციტოკინი აგრეთვე კანდიდატი სამიზნეა, სასუნთქი გზების ქრონიკული დაავადების მკურნალობის ვარიანტების შემუშავებისთვის [93]. თუმცა, ლებრიკიზუმაბი, IL-13-ის წინააღმდეგ ადამიანის მონოკლონური ანტისხეული, მძიმე უკონტროლო ასთმის მქონე პაციენტებში ფილტვების ფუნქციას მნიშვნელოვნად არ აუმჯობესებს [115]. საინტერესოა, რომ შრატში მატრიცელულარული ცილის პერიოსტინის უფრო მაღალი დონის მქონე პაციენტები, რომელიც შეიძლება ჩართულნი იყვნენ ასთმის პათოფიზიოლოგიაში, ლებრიკიზუმაბზე უკეთ რეაგირებდნენ, ვიდრე დაბალი პერიოსტინის დონეების მქონე პაციენტები [115]. საბოლოოდ პრეპარატი შეწყდა, როდესაც III ფაზის სხვა კვლევამ პაციენტებში ასთმის გამწვავებების შემცირებაში მისი ეფექტურობის ნაკლებობა აჩვენა. ლებრიკიზუმაბი მას მერე შეიცვალა, რაც 2019 წელს FDA-მ მას დაჩქარებული წესით დამტკიცება მიანიჭა ატოპიური დერმატიტის სამკურნალოდ. ტრალოკინუმაბმა, სხვა ანტი-IL-13 mAb, მძიმე, უკონტროლო ასთმის მქონე პაციენტებში ასთმის გამწვავების სიხშირეზე ასევე არათანმიმდევრული ეფექტები აჩვენა [116] და, ლებრიკიზუმაბის მსგავსად, ბოლო დროს III ფაზის კლინიკური კვლევაში გვამცნობდნენ, რომ სასარგებლო იყო ზომიერი და მძიმე ატოპიური დერმატიტის მქონე პაციენტებისთვის [117].

ასთმის დროს მდგრადი გრანულოციტური ანთება გვამცნობს, რომ ასთმის პათობიოლოგიის ნაწილი შეიძლება ანთების მოხსნის დარღვევას უკავშირდებოდეს [118]. ანთების აღმოფხვრა აქტიური პროცესია, რომელიც სპეციალიზებული პრო-ამლაგებელი მედიატორების (SPMs) მიერაა კოორდინირებული, რაც ანთების შეწყვეტას იწვევს [119]. SPMs ძირითადად უჯრედის ზედაპირზე რეცეპტორებთან შეკავშირების გზით მოქმედებს. აღსანიშნავია, რომ ეოზინოფილები, ნეიტროფილები, მასტოციტები და ფილტვის ეპითელური უჯრედები ახდენენ SPM რეცეპტორების ექსპრესიას, რომლებსაც ამ მოლეკულების გამომუშავება და მათზე რეაგირება შეუძლიათ [120]. ანთების სათანადო ალაგება ანთების საწინააღმდეგო მედიატორების სეკრეციის შემცირებას და გრანულოციტების რეკრუტირებას უზრუნველყოფს, ამავდროულად, ზრდის აპოპტოზური უჯრედების კლირენსს და იწვევს ქსოვილების რეპარაციას [119]. ასთმის სიმძიმე პაციენტების ბრონქოალვეოლარული ლავაჟის სითხეში SPM-ების დონის შემცირებას უკავშირდება [121] და მკურნალობის სტრატეგიები, რომლებიც ალაგებას იწვევენ, რამდენიმე პრეკლინიკურ კვლევაში დამცავი აღმოჩნდა, ფილტვებში ეოზინოფილების რაოდენობის შემცირებითა და მასტოციტების დეგრანულაციის თავიდან აცილების გზით[121-123].

ცხადია, როგორც პრეკლინიკური, ისე კლინიკური კვლევების შედეგები ასთმის სხვადასხვა ფენოტიპისა და ენდოტიპის სათანადოდ იდენტიფიცირების გადაუდებელ აუცილებლობაზე მიუთითებს, რამაც შეიძლება უფრო მომგებიანი მიზნობრივი თერაპიული ინტერვენციების განვითარება გამოიწვიოს.

ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD)

COPD ფილტვის ქრონიკული ანთებითი დაავადებაა, რომელიც ჰაერის ნაკადის მუდმივი ობსტრუქციით მიმდინარეობს, და კლინიკურად წარმოდგენილია ემფიზემის, ობსტრუქციული ბრონქიტის, გამწვავების და ფილტვის ფუნქციის დაქვეითების სახით [124]. COPD მთელს მსოფლიოში კვლავ ავადობისა და სიკვდილიანობის წამყვან მიზეზად რჩება, 328 მილიონ ადამიანში ნავარაუდევი გავრცელებით, სიკვდილის უკვე მესამე წამყვანი მიზეზია მსოფლიოში [125]. ნეიტროფილები COPD-ის პათოგენეზში ძირითადი კონტრიბუტორები არიან, რომელშიც პაციენტებში სასუნთქი გზების მომატებული ნეიტროფილია აღინიშნება, რაც ძალიან კარგად უკავშირდება დაავადების სიმძიმეს [32]. ეს შეიძლება ნაწილობრივ გამოწვეული იყოს ნეიტროფილების მიერ გამოთავისუფლებული პროტეაზებით, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს მასპინძლის დაზიანება და ემფიზემა [126]. მოწევას შეუძლია ეპითელური უჯრედებიდან და მაკროფაგებიდან როგორც GM-CSF, ისე გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი (G-CSF) გამოიმუშავოს, რომლებსაც შეუძლიათ გრანულოციტების გამომუშავების, გამოშვებისა და გადარჩენის სტიმულირება [127]. პერიფერიულ სისხლში ნეიტროფილები ენდოთელიალურ უჯრედებს E-სელექტინის მეშვეობით უკავშირდებიან და სასუნთქ გზებში ნეიტროფილების ქიმიოტრაქტორებით მიიზიდავენ, როგორებიცაა CXC

ლიგანდი-1 (CXCL1), CXCL5, CXCL8 და LTB4 [124]. ნეიტროფილებისგან სეკრეტირებული გრანულების პროტეინები და სერინის პროტეაზები ალვეოლების განადგურებას, ანთებას და ოქსიდაციურ სტრესს უწყობენ ხელს. კატეფსინ G, NE და PR3 ასევე ცნობილია რომ ლორწოს ჰიპერსეკრეციას უწყობენ ხელს [128,129]. გააქტიურებული ნეიტროფილების მიერ გამოყოფილი NET-ები შეიცავს ჰისტონებს - NE და MPO, და აღმოჩნდა, რომ COPD-ის პაციენტებში ჭარბია, რაც დაავადების პროგრესირებას უწყობს ხელს [130].

3.3. COPD-ის მიზნობრივი თერაპიები გრანულოციტებით

COPD-ის დროს ნეიტროფილური ანთების მიზნობრივი მკურნალობა დაავადების პოტენციური მკურნალობაა. ნაჩვენებია, რომ ტირფოსტინი AG825, ErbB რეცეპტორების ტიროზინ კინაზების (RTKs) ოჯახის ინჰიბიტორი, GM-CSF შუამავლობით, COPD-ის მქონე პაციენტების სისხლიდან იზოლირებული ნეიტროფილების გადარჩენას უშლის ხელს. შემდგომში ეს დადასტურდა თაგვებში, რომლებიც ნებულაიზირებულნი იყვნენ ლიპოპოლისაქარიდით (LPS) და i.p.-ის საშუალებით დაუყონებლივ მიეცათ ტირფოსტინ AG825, რომელშიც ტირფოსტინი AG825 ნეიტროფილების აპოპტოზის პროცენტს ზრდიდა [131]. თაგვებში, რომლებიც 4 დღის განმავლობაში სიგარეტის კვამლს ექვემდებარებოდნენ, ყოველდღიურად შეჰყავდათ მატრინა, Sophora avescens Ait-ის (კუშენის) ბიოაქტიური კომპონენტი. დაფიქსირდა, რომ მატრინი ფილტვის ნეიტროფილიას და NE აქტივობას ამცირებს, ძირითადად, ნეიტროფილების აპოპტოზის მეშვეობით [132].

ნაჩვენებია, რომ AZD8999, მუსკარინული აცეტილქოლინის რეცეპტორების ახალი ანტაგონისტი და β2-ადრენორეცეპტორების აგონისტი (MABA), LPS-ით სტიმულირებული ადამიანის პერიფერიული სისხლის ნეიტროფილებიდან IL-8, IL-1β და MMP-9 გამოშვებას თრგუნავს [133]. ნაჩვენებია, რომ AZD5069, ქემოკინის (C-X-C მოტივი) რეცეპტორის 2 (CXCR2) ანტაგონისტი, ნახველსა და სისხლის ნეიტროფილებში NET-ის წარმოქმნას და IL-8/CXCL-8-ის დონეს ამცირებს, რომლებიც COPD-ის მქონე პაციენტებისგანაა იზოლირებული [134]. გალექტინს (Gal)-9, ბეტა-გალაქტოზიდი ლექტინის ცილას, შეუძლია ბრონქოალვეოლარული ლავაჟის სითხეში (BALF) ნეიტროფილების რაოდენობა და MMP-2 და MMP-9 დონეები შეამციროს, ღორის პანკრეასის ელასტაზაში (PPE)-ინდუცირებული ემფიზემის მოდელში. აგრეთვე, Gal-9-მა in vitro ნეიტროფილების ქიმიოტაქსიური აქტივობის დათრგუნვა შეძლო [135].

ნეიტროფილებზე მიზნობრივი თერაპიის კიდევ ერთი კანდიდატი შეიძლება იყოს IL-26, რომელიც ნეიტროფილების მობილიზებადი ციტოკინია, რომელიც COPD-ის მქონე პაციენტებისა და ხანგრძლივი მწეველების BALF-ში მომატებულია [136]. გარდა ამისა, ალტერნატიული მკურნალობის სტრატეგია შეიძლება AZD7986-ის, დიპეპტიდილ პეპტიდაზა 1-ის (DPP1) კონკურენტული და შექცევადი ინჰიბიტორის გამოყენება იყოს, რომელმაც აჩვენა, რომ ჯანმრთელ მოხალისეებში დღეში ერთხელ დოზირების შემდეგ, 21-28 დღის განმავლობაში მთლიანი სისხლის NE აქტივობას თრგუნავს, სერიოზული გვერდითი მოვლენების გარეშე [137]. ნანომედიცინა ასევე ახალ გზებს ხსნის უჯრედებზე მიზნობრივი მედიკამენტებით მკურნალობისთვის [138]. წამლების კონკრეტულად ნეიტროფილებისთვის მისაწოდებლად გამოყენებულ იქნა პეგილირებული იმუნურ-კონიუგირებული პოლი(ლაქტო-კო-გლიკოლის მჟავა) (PLGA)-ნანონაწილაკი (PINP) [139].

როგორც ზემოთ აღინიშნა, ნეიტროფილები დიდ როლს ასრულებენ მიკრობული მოკვლის საქმეში [20,23] და მათი ფუნქციის დათრგუნვამ შესაძლოა პაციენტი მომავალი ინფექციების მიმართ მიდრეკილი გახადოს. COPD-ის ნეიტროფილური ანთების ზემოთ ხაზგასმული ახალი თერაპიის უმეტესობა მოიცავს ნეიტროფილების აპოპტოზს ან ნეიტროფილების მიგრაციის მოდულირებადი ქიმიოტაქტიკური ფაქტორების ინჰიბირებას.

მიუხედავად იმისა, რომ ძირითადად აღინიშნება, COPD-ის დროს ნეიტროფილური ანთებაა, მძიმე გამწვავების პერიოდებში ძლიერდება ეოზინოფილური ანთება. ამიტომ, ეოზინოფილი COPD-ის გამწვავების მართვის პოტენციური სამიზნეა [140]. COPD-ის მქონე პაციენტების სასუნთქ გზებში ეოზინოფილების გაზრდილი რაოდენობა დაფიქსირდა, მათგან 40%-ს აღენიშნებოდა სასუნთქი გზების ეოზინოფილური ანთება, რაც პროგნოზირებს უფრო კეთილსასურველ რეაგირებას ბრონქოდილატატორებისა და CS თერაპიის მიმართ [141]. სისხლში ეოზინოფილების მომატებული დონე აგრეთვე უკავშირდება COPD-ის გამწვავების რისკს, სიკვდილიანობის მატებით ან ფილტვის ფუნქციის დაქვეითებით [141]. COPD-ისას მომატებული ეოზინოფილების რეკრუტირება შეიძლება IL-5 და ტიპი 2 თანდაყოლილი ლიმფოიდური უჯრედების მეშვეობით (ILC2), რომლებშიც ILC2 ეპითელური მედიატორებითაა რეკრუტირებული (მაგ., IL-33) [127].

ზოგადად, IL-5 ან IL-5Rα-ს წინააღმდეგ mAbs-ის გამოყენებით ჩამოყალიბებული ანტიეოზინოფილური თერაპია უსაფრთხოა, თუმცა, მომატებულია მგრძნობელობა ჰელმინთური ინფექციის მიმართ [142]. ბენრალიზუმაბი გამოიცადა ეოზინოფილური COPD-ის მქონე პაციენტებში (ClinicalTrials.gov, იდენტიფიკატორი: NCT01227278), ყოველ 4 კვირაში (Q4W) (კვირა 1, 4 და 8), შემდეგ კი Q8W (კვირა 16, 24, 32, 4) ერთხელ შეყვანით. დაფიქსირდა, რომ ბენრალიზუმაბით დაქვეითდა ბაზოფილთან ან ეოზინოფილთან დაკავშირებული გენები, როგორიცაა სერინის პროტეაზა PRSS33 [143]. SB010, GATA3-სპეციფიკური დნმზიმი, გამოიცადა COPD-ის მქონე პაციენტებში ნახველის ეოზინოფილიით (DRKS00006087), როდესაც პაციენტები SB010-ს 28 დღის განმავლობაში ისუნთქავდნენ. SB010-ზე დაფიქსირდა, რომ იგი ნახველში ეოზინოფილებსა და IL-5-ს ამცირებს, ხოლო სისხლში IFN-γ-ს ზრდის [144].

ზოგადად, COPD-ისთვის ძალიან მნიშვნელოვანია ანტინეიტროფილური და ანტიეოზინოფილური თერაპია და დაავადების ტვირთის შემსუბუქებაში მნიშვნელოვან როლს შეასრულებს.

ცენტრილობულარული ემფიზემიან COPD-ის მქონე პაციენტებში შეიძლება შეინიშნოს მასტოციტების რიცხვის ზრდა და, ეს სავარაუდოდ, სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობას უწყობს ხელს [127]. გარდა ამისა, დადგინდა, რომ დაავადების სიმძიმე COPD-ის მქონე პაციენტების ნახველსა და შრატში MCT-ის გაზრდილ რაოდენობას უკავშირდება. თუმცა, ბოლოდროინდელმა პუბლიკაციამ აჩვენა, რომ COPD-ის მქონე პაციენტებში MCTC-ის რიცხვი იზრდება და ფილტვების ფუნქციების გაუმჯობესება მასტოციტების ამ კლასს უკავშირდება (განხილულია [145]-ში).

ამჟამად ბაზოფილები COPD-ში ბუნდოვან როლს თამაშობენ, თუმცა, ბოლოდროინდელმა კვლევამ აჩვენა, რომ თაგვების COPD მოდელში ბაზოფილისგან მიღებული IL-4 ემფიზემის განვითარების დაწყებაში გადამწყვეტ როლს თამაშობს, რაც ინტერსტიციული მაკროფაგების მიერ MMP-12-ის წარმოებას განაპირობებს [146]. ეს ხაზს უსვამს იმას, რომ ბაზოფილებმა COPD-ში შეიძლება უფრო დიდი როლი ითამაშონ და ეს შემდგომში გამოკვლევას იმსახურებს.

ქვედა სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციები

რამდენიმე წლის განმავლობაში, ქვედა სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციები (LRTI) მსოფლიოში სიკვდილიანობის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი იყო [2]. დაავადებების, ტრავმებისა და რისკის ფაქტორების გლობალური ტვირთის კვლევის (GBD) მიხედვით, პნევმონია და ბრონქიოლიტი განიხილება როგორც LTRI, რამაც 2016 წელს თითქმის 2.38 მილიონი სიკვდილი გამოიწვია [1]. პათოგენების ფართო სპექტრი, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიონ LTRI - ბაქტერიები, ვირუსები და/ან სოკოები - ანტიბიოტიკების მიმართ მდგრადობის მზარდ მაჩვენებლებთან ერთად, ქმნის გამოწვევებს ამ დაავადებების დიაგნოსტიკის, პრევენციისა და მკურნალობისთვის [147]. უფრო მეტიც, რესპირატორული ინფექციების პათოგენეზი პათოგენის ვირულენტობის ფაქტორებსა და მასპინძლის თავდაცვის რეაქციებს შორის კომპლექსურ ურთიერთკავშირს მოიცავს. ქვეყნებს შორის LRTI-ის მკურნალობის გაიდლაინები განსხვავდება, თუმცა, ზოგადად, რეკომენდებულია ანტიმიკრობული აგენტების სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური კლასის გამოყენება, ეტიოლოგიისა და სიმძიმის მიხედვით [147]. აღსანიშნავია, რომ LRTI-ის მძიმე შემთხვევებში, ანტიბიოტიკოთერაპია სიკვდილიანობას არ ამცირებს, ვინაიდან ფილტვების მძიმე დაზიანებას და სუნთქვის უკმარისობას ფილტვებში გამოწვეული ანთებითი რეაქციების განაპირობებს, და არა პათოგენის გამრავლება [148]. ამიტომ, ინფექციით გამოწვეული იმუნური რეაქციები უნდა იყოს ეფექტური, მაგრამ დარეგულირებული, რათა პათოგენის სათანადო კლირენსი და ქსოვილის მინიმალური დაზიანება უზრუნველყოს.

ანთება LTRI-ისთვის საერთო მახასიათებელია. პოტენციური პათოგენები, რომლებიც სასუნთქი გზების ფიზიკურ ბარიერებში შეიჭრებიან და ფილტვებში აღწევენ, PRR-ების მეშვეობით გამოვლინდება რეზიდენტი იმუნური და არაიმუნური უჯრედების მიერ, რომლებიც უკავშირდებიან მიკრობებთან დაკავშირებულ მოლეკულურ შაბლონებს (MAMPs) [149].

PRR-ების სხვადასხვა ოჯახები, როგორებიცაა TLRs, ნუკლეოტიდებთან დამაკავშირებელი და ოლიგომერიზაციის დომენის პროტეინები და კასპაზა-რეკრუტირების დომენის ჰელი-შემთხვევები, ნებისმიერი მიკრობის რამდენიმე MAMP-ს სცნობენ. PRR-ებით სასიგნალო გზების გააქტიურება თანხვედრაში მოდის რამდენიმე პრო-ანთებითი გენის ტრანსკრიფციასთან, როგორებიცაა ადჰეზიური მოლეკულები, ქემოკინები და სხვა ციტოკინები. პროფლოგისტური მედიატორების წარმოება სასუნთქ გზებში კულმინაციას აღწევს, ლეიკოციტების, განსაკუთრებით კი ნეიტროფილების რეკრუტირების გზით [150]. სასუნთქ გზებში ამ უჯრედების რეკრუტირება სწრაფად ხდება და ქემოკინური გრადიენტითაა განპირობებული, რომელიც წარმოიქმნება გააქტიურებული ფილტვის ეპითელური უჯრედების, მაკროფაგებისა და დენდრიტული უჯრედების მიერ [33]. ინფექციის ადგილზე ნეიტროფილები მედიაციას უწევენ მასპინძლის მნიშვნელოვან დამცავ ფუნქციებს, როგორებიცაა მიკროორგანიზმების ფაგოციტოზი, რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS), ანტიმიკრობული პეპტიდების და პროტეაზების წარმოება და NET-ების ექსტრუზია. ნეიტროფილების გადამწყვეტი როლი ნეიტროფილების რაოდენობის დეფიციტით (ნეიტროპენია) ან ფუნქციის დეფექტებით (ქრონიკული გრანულომატოზური დაავადება) მიმდინარე ფილტვის ინფექციების მიმართ პაციენტების მაღალი მგრძნობელობით დასტურდება [151,152]. გარდა ამისა, ნეიტროფილები მნიშვნელოვანია ფილტვების ვირუსული ინფექციების შემდეგ ადაპტაციური იმუნური რეაქციების განვითარებისთვის [153].

ნეიტროფილების გადამწყვეტი როლის გარდა, რომელიც უზრუნველყოფს ფილტვის ინფექციებისგან დაცვას, ასევე შეიძლება საზიანო იყოს ამ უჯრედების გამწვავებული გააქტიურება ან სასუნთქ გზებში გახანგრძლივებული რეკრუტირება, ვინაიდან შეიძლება ფილტვები დააზიანოს და ფილტვის დაზიანება გამოიწვიოს [154]. არსებობს რამდენიმე მიკროორგანიზმი, რომლებმაც ფილტვებში ნეიტროფილების რეაქციის გასანეიტრალებლად სტრატეგიები შეიმუშავეს, ფაგოციტოზის თავიდან აცილების გზით, ან პროტეაზების, ანტიმიკრობული პეპტიდების და ROS-ის ბლოკირებით/გაწყვეტით [11]. მძიმე LTRI-ის დროს გააქტიურებული ნეიტროფილების ჭარბად დაგროვება ხშირად უარეს პროგნოზთან ასოცირდება [33].

მაღალვირულენტური გრიპის A ვირუსის (IAV) ინფექციები სასუნთქ გზებში ნეიტროფილების მასიურ რეკრუტირებას და აქტივაციას იწვევს [155,156]. ამ კონტექსტში, იმის ნაცვლად, რომ დამცავი

როლი ჰქონდეს, ნეიტროფილები ფილტვის დაზიანების მთავარი გამომწვევნი არიან, ქსოვილის დესტრუქციული პროტეაზების, ციტოკინების და ROS-ის გამოყოფის გზით. ფილტვების სხვა ვირუსული ინფექციებისას, როგორიც, მაგალითად, RSV-ით გამოწვეული ინფექციაა, ნეიტროფილები მძიმე ბრონქიოლიტს, ქსოვილის დაზიანებასა და დაავადების სიმძიმეს უკავშირდება [157,158]. მეორე მხრივ, მიმდინარე ვირუსული ინფექციის ადრეულ ეტაპებზე ან მის დროს ნეიტროფილების დაქვეითება, ვირუსის გამრავლებას იწვევს, რაც უფრო მაღალ ავადობას და სიკვდილიანობას უწყობს ხელს [159]. რესპირატორული ვირუსული ინფექციების დროს ნეიტროფილების რთული, ხშირად კონტრასტული ფუნქციები ასევე ხაზგასმულია მათი სავარაუდო ორმაგი წვლილით ფილტვის ანთებით რეაქციებში ვირთხების კოროვირუსით (rCoV) ინფიცირებულ ვირთხებში [160], ასევე, ნეიტროფილების ლიმფოციტებთან მაღალი თანაფარდობის მაჩვენებლით, რაც მძიმე პნევმონიის დამოუკიდებელი რისკის ფაქტორი იყო 2019 წლის კოროვირუსული დაავადების (COVID-19) პანდემიის დროს [161,162]. მართლაც რომ, ნეიტროფილური ინფილტრაცია და პრო-ანთებითი ციტოკინების გაზრდილი სეკრეცია COVID-19-ის სიმძიმეს უწყობს ხელს, რაც მოითხოვს მცდელობებს, ანთების შესამცირებლად დაავადების წინწასულ ეტაპზე [163].

ამიტომ, უნდა მოხდეს დროულად რეგულირებული ნეიტროფილური პასუხის მიღწევა, რათა მოხდეს ვირუსის სათანადო კლირენსი, მასპინძლისთვის ზიანის მიყენების გარეშე. იმის შესაფასებლად, ფილტვების ვირუსული ინფექციების დროს ნეიტროფილური ანთების მოდულაცია გააუმჯობესებს თუ არა დაავადების შედეგებს, რამდენიმე პრეკლინიკური კვლევა ჩატარდა [164]. მკურნალობის სტრატეგიები, რომლებიც ამცირებენ ნეიტროფილების რეკრუტირებას, მაგრამ არ ბლოკავენ მას, ფილტვის ვირუსული ინფექციების კონტროლის საინტერესო პოტენციალს აჩვენებს [33]. ანალოგიურად, ფილტვის ბაქტერიული და სოკოვანი ინფექციები ხშირად ნეიტროფილების მკვეთრ რეკრუტირებას უკავშირდება. ამ უჯრედების დაგროვება და გადაჭარბებით გააქტიურება ფილტვებში აირის მიმოცვლას აფერხებს და უჯრედის კედლის დარღვევას ზრდის [165]. საინტერესოა, რომ ფილტვებში მიმდინარე არარეგულირებულმა ანთებითმა პასუხებმა შეიძლება ბაქტერიების გადაჭარბებით ზრდა და გავრცელება გამოიწვიოს [166,167]. ნეიტროფილების მიერ პროტეაზებისა და ციტოკინების წარმოება ხელს უწყობს ფილტვის ეპითელური ბარიერის დარღვევას, რაც ბაქტერემიას იწვევს [168].

3.4. გრანულოციტებით LRTI- ს მიზნობრივი თერაპიული მიდგომები

წამლები, რომლებიც ანთებით დაავადებებისას ნეიტროფილების ფუნქციაზე ან რიცხვზე ზემოქმედებისთვის გამოიყენება, როგორებიცაა 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ კოენზიმ A (HMG-CoA) რედუქტაზას ინჰიბიტორები (სტატინები), CS და მაკროლიდები, განიხილება როგორც პოტენციური დამხმარე თერაპიის სტრატეგია, რომელიც მიმართულია მძიმე ფილტვის ინფექციების ანთებითი გამწვავებებისკენ [169-171]. თუმცა, კავშირში მყოფი და კლინიკური კვლევები, რომლებიც ამ პრეპარატების ზემოქმედებას აფასებენ, არაა თანმიმდევრული, ვინაიდან უფრო მკაფიო შედეგებისთვის პაციენტების მეტი რაოდენობაა საჭირო. მათი პლეიოტროპული ანთების საწინააღმდეგო და იმუნომოდულატორული ეფექტების საფუძველზე, მოხდა HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორების, როგორც მძიმე პნევმონიის პოტენციური თერაპიის, ტესტირება [172,173]. ფილტვის ინფექციის ექსპერიმენტულ მოდელებში სტატინები ფილტვის დაზიანებას და ნეიტროფილურ ანთებას ამცირებენ და გადარჩენას აუმჯობესებენ, უფრო მეტი რეაგირებით, ანტიბიოტიკებთან ერთად [174]. თუმცა, უამრავმა რეტროსპექტულმა კლინიკურმა კვლევამ, სასუნთქი გზების ინფექციებზე სტატინების გავლენის შეფასებისას, წინააღმდეგობრივი შედეგები მიიღო. მიუხედავად იმისა, რომ ამ კვლევების უმეტესობა პნევმონიის სიმძიმეზე სტატინების ზოგიერთ სასარგებლო ეფექტს აკვირდებოდა [175-178], სხვებმა, ნამკურნალებ ჯგუფში პლაცებოსთან მიმართებაში, დაავადების მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება ვერ აღმოაჩინეს [179]. აღსანიშნავია, რომ სტატინებით მკურნალობის შემდეგ, ფილტვებში ნეიტროფილების შემცირებულმა რეკრუტირებამ შესაძლოა ფილტვის შემდგომი ინფექციური დაზიანება შეამციროს [180], შეცვალოს ნეიტროფილების ფუნქცია და არა რაოდენობა, რაც პნევმონიის დროს სტატინების სასარგებლო როლისთვის გადამწყვეტი აღმოჩნდა. ბოლო კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ პნევმონიით დაავადებული პაციენტების HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობა დამცავი იყო, ნეიტროფილების ფუნქციისა და ქიმიოტაქსის გაუმჯობესებით [181]. სამწუხაროდ, გაურკვეველია, დამცავი ეფექტი შეიმჩნევა თუ არა სხვა პოპულაციებში (როგორებიცაა ახალგაზრდები ან პაციენტები, რომლებიც ქრონიკულად იღებენ სტატინებს). გარდა ამისა, შემაშფოთებელია მკურნალობის განრიგი, მიღების გზა და პნევმონიის სამკურნალოდ გამოყენებულ წამლებთან (როგორიცაა კლარითრომიცინი) პოტენციური ურთიერთქმედება [182].

მსგავსი ურთიერთსაწინააღმდეგო მოსაზრებები ინახა მძიმე LRTI-ის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ CS-ების გამოყენებისას. მიმდინარე კლინიკური მონაცემები მძიმე პნევმონიის მენეჯმენტში პოტენციურ სასარგებლო ეფექტზე მიუთითებს, რომელიც „ჰიპერანთებითი“ მდგომარეობით ხასიათდება [183-187]. მექანიზმები, რომლებიც CS-ების ამ დამცავ როლს, როგორც პნევმონიის და ბრონქიოლიტის დროს დამხმარე თერაპიას, ემყარებიან, მოიცავენ პრო-ანთებითი ციტოკინების წარმოების დაქვეითებას და, შესაბამისად, ნეიტროფილების რეკრუტირების შემცირებას [188]. მიუხედავად ამისა, სხვადასხვა კლინიკურ კვლევას შორის არ არსებობს კონსენსუსი

CSs თერაპიის დოზირებასა და ტიპზე და სტეროიდების მიერ იმუნოსუპრესიის ინდუქციამ შეიძლება გააუარესოს, LRTI-ის მკურნალობის ნაცვლად.

ბოლო ხანებში, განხორციელდა ახალი თერაპიული სტრატეგიები, რომლებიც მიზნად ისახავს უშუალოდ ნეიტროფილების რეკრუტირებას. CXCR2 რეცეპტორის დასაბლოკად შემუშავებული მედიკამენტები, რომლებიც მსახურობს, როგორც შემაკავშირებელი ადგილი ნეიტროფილებთან დაკავშირებული ქემოკინებისთვის, გამოიცადა გრიპითა და S. pneumoniae-ით გამოწვეული ფილტვის ინფექციების სამკურნალოდ [189-191], მათ შორის იყო დანირიქსინი (GSK1325716) და DF2. პრეკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გრიპის ინფექციის დროს CXCR2-ის ინჰიბირება სასუნთქ გზებში ნეიტროფილების რაოდენობას ამცირებს და ხელს უშლის ფილტვების დაზიანებას და სიკვდილიანობას, ანტივირუსულ საშუალებებთან კომბინირებისას, დამატებითი ეფექტებით [191,192]. ცოტა ხნის წინ დასრულდა II ფაზის კლინიკური კვლევები და უსაფრთხოება საფრთხის ქვეშ არ ყოფილა, ვინაიდან ვირუსის კლირენსი დაქვეითებული არ იყო. თუმცა, დაავადების შედეგების სიმძიმის შემცირებისას მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება შეზღუდული იყო, შეფასებული პაციენტების მცირე რაოდენობის გამო (ClinicalTrials.gov, იდენტიფიკატორი: NCT02927431) [193].

იდეალურ შემთხვევაში, LRTI-ის დროს ნეიტროფილური რეაქციების გამწვავების თერაპიული სტრატეგიები მიმართული უნდა იყოს ნეიტროფილების მავნე პოტენციალის მიმართ, ხოლო შეჭრილი პათოგენების მოკვლის უნარი უნდა შენარჩუნდეს ან გაიზარდოს. ნეიტროფილების სპეციფიკური ფუნქციებზე დამიზნებამ, და არა მათი რეკრუტირების სრულად დაბლოკვამ, შესაძლოა გარკვეული სარგებელი მოიტანოს. ამ თვალსაზრისით, ნაჩვენებია NET-ის გამოშვების [194] ან ნეიტროფილური სერინის პროტეაზების [195] ინჰიბირება, რომლებიც პნევმონიის დროს ანთების მავნე როლს ასუსტებენ. გარდა ამისა, ანთების მოხსნის ინდუქცია აღინიშნა, როგორც პნევმონიის დროს დაავადების სიმძიმის შემცირების საოცრად საინტერესო სტრატეგია [119]. იმუნო-გამხსნელების ერთ-ერთი მთავარი მახასიათებელი ნეიტროფილური ანთების მოდულირებისას ანტიმიკრობული რეაქციების გაძლიერებაა, შესაბამისად, ხდება ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით გამოწვეული მავნე იმუნოსუპრესიის თავიდან აცილება [196]. ანექსინმა A1 და SPM, როგორებიცაა ლიპოქსინები და რეზოლვინები, აჩვენა, რომ იცავს ვირუსული და ბაქტერიული პნევმონიის დროს, რაც ნეიტროფილების რეკრუტირებას და აქტივაციას ამცირებს, ფილტვების დაზიანების თავიდან აცილებასთან ერთად [197-200]. საინტერესოა, რომ სტატინების იმუნომოდულატორული ეფექტების ნაწილი შესაძლოა SPM-ის ინდუქციას უკავშირდებოდეს [201]. იმისათვის, რომ ეს აღმოჩენები ეფექტურად გადავიდეს ახალ თერაპიულ განვითარებაში, აუცილებელია ადამიანებში კონცეფციის დამტკიცების კვლევების ჩატარება.

LRTI-ის დროს თავდაცვის რეაქციებში, ნეიტროფილების გარდა, სხვა გრანულოციტებიც თამაშობენ როლს. ვირუსული ინფექციების დროს ეოზინოფილები შეიძლება სასუნთქ გზებში შევიდნენ და დამცავი რეაქცია გამოიწვიონ IAV-ის [41], RSV-ის [202], პარაგრიპის[203], რინოვირუსისა [204] და მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომის კორონავირუსი 2-ის (SARS-CoV-2; COVID-19) [205] წინააღმდეგ. ეოზინოფილების გრანულების სხვადასხვა პროტეინს შორის, რიბონუკლეინის მჟავას დეგრადაციულ ფერმენტებს (RNases) ანტივირუსული თვისებები გააჩნიათ და ეოზინოფილებისგან აზოტის ოქსიდის (NO) გამომუშავებასთან ერთად, შეუძლიათ ფილტვებში ვირუსის კლირენსს შეუწყონ ხელი [206,207]. ეს დამცავი როლი ბაქტერიულ ინფექციებზეც ვრცელდება: ეოზინოფილებს შეუძლიათ ბაქტერიების ამოცნობა, შთანთქმა და მოკვლა [208].

ეოზინოფილს შეუძლია დნმ-ის ექსტრაცელულარული ხაფანგების გამოდევნა, ბაქტერიებისა და სხვა უჯრედშორისი პათოგენების დასატყვევებლად [209]. თუმცა, ფილტვებში in vivo ბაქტერიული ინფექციის დროს მათი ზუსტი ფუნქციები ჯერ კიდევ გასარკვევია. მასპინძლის დაცვაში მათი როლის გარდა, RSV-ით გამოწვეული LRTI-ის დროს ეოზინოფილები შეიძლება საზიანოც იყოს. RSV-ით ინფიცირებული პაციენტების ფილტვებში დაფიქსირებული გაძლიერებული ეოზინოფილია როგორც სასუნთქი გზების ობსტრუქციას, ისე დაავადების სიმძიმეს უკავშირდება. ამ ასპექტში, RSV ინფექციის შემდგომ შემოთავაზებულია ეოზინოფილების მიმართ მიზნობრივი თერაპიები, სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობის გასაკონტროლებლად [210]. ასეთი სტრატეგიები მიზნად ისახავს ასთმის სიმპტომების კონტროლს, რომლებიც შეიძლება ინფექციის შემდეგ აღმოცენდეს და ზემოთ იქნა განხილული. ფილტვის ვირუსული და ბაქტერიული ინფექციების უმეტესობაში დაავადების განვითარებაში ეოზინოფილების წვლილის შესახებ შეზღუდული ცოდნის გამო, ეს გრანულოციტი LRTI-ს უმრავლესობისთვის პოტენციურ თერაპიულ სამიზნედ არ განიხილება.

ანალოგიურ ანტიმიკრობულ როლს ასრულებენ მასტოციტები [145] და ბაზოფილები [211]. მასტოციტები ახდენენ რამდენიმე PRR-ის ექსპრესიას, რომლებიც ფილტვებში ვირუსული ან ბაქტერიული ინფექციების შემდეგ მათ გააქტიურების საშუალებას აძლევს [145]. მასტოციტების გრანულების ანტიმიკრობულმა პეპტიდებმა გააძლიერეს Klebsiella pneumoniae [212] და Streptococcus pneumoniae [213] მკვლელობა. საინტერესოა, რომ მასტოციტებს ბაქტერიების ფაგოციტოზი შეუძლიათ ირიბად განახორციელონ, ციტოკინების სეკრეციით, მ.შ. TNF-α და IL-6, რომლებიც ფილტვის ინფექციების დროს ნეიტროფილებისა და მაკროფაგების რეკრუტირებას ახდენენ [145]. ამის გარდა, ნაჩვენებია, რომ ადამიანის პერიფერიული სისხლიდან მიღებული მასტოციტები რამდენიმე ვირუსით, მათ შორის გრიპის ვირუსით აქტიურდება, 1-ლი ტიპის ინტერფერონების გამოსაშვებად [214]. ასევე, პირიქით, ნაჩვენებია,

რომ მასტოციტების გააქტიურება შეიძლება უკავშირდებოდეს იყოს იმუნოპათოლოგიას, რომელიც IAV ინფექციის დროს დაფიქსირდა [215]. LTRI-ის დროს მასტოციტების ჩართულობის შესახებ შეზღუდული ინფორმაციის გათვალისწინებით, საჭიროა მეტი კვლევები, რომლებიც ფილტვის მძიმე ინფექციებისას მასტოციტების როლს აფასებენ.

მიუხედავად იმისა, რომ მრავალმა კვლევამ სცადა აღეწერა LRTI-ის დროს გრანულოციტური აქტივაციისა და ფუნქციის მოდულაციის სტრატეგიები, არსებობს თერაპიული მიდგომების შემუშავებისთვის დაუკმაყოფილებელი სამედიცინო მოთხოვნილება, რაც პათოგენების ეფექტურ კლირენსს შეუწყობს ხელს, ასევე, მინიმუმამდე დაიყვანს ფილტვების არასასურველ დაზიანებას. მიღების დრო, დოზა და შესაძლო გვერდითი ეფექტები აგრეთვე ის დეტალებია, რომლებიც კლინიკურ კვლევებში უნდა განხილულ იქნას და ყურადღებით შეფასდეს. ფილტვის ინფექციების მკურნალობის ახალმა სტრატეგიებმა, მასპინძლის იმუნურ რეაქციებზე ფოკუსირებით, შეიძლება მოახდინოს მიკრობული რეზისტენტობის პრევენცია, პათოგენების უფრო ფართო სპექტრის მიმართ.

4. პერსპექტივები და დასკვნა

გრანულოციტების ადრეული აღწერა მე-18 საუკუნით თარიღდება [216] და მას შემდეგ, მათი ფუნქციებისა და განვითარების შესახებ დიდი ინტერესია. ამ იმუნური უჯრედების გრანულების განსხვავებული შემცველობა მტკიცედ უკავშირდება მასპინძლის თავდაცვის პროცესებში მათ მრავალფეროვან როლს, სადაც გრანულოციტების გააქტიურების შემდეგ გამოიყოფა პროტეაზები, ჰისტამინი და ანტიმიკრობული აგენტები; მედიატორები, რომლებიც პოტენციური პათოგენების მოკვლაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს და ახდენს დაზიანების ადგილზე რეპარაციული მექანიზმების ინდუცირებას. თუმცა, ამ გრანულოციტების ჭარბი დაგროვება ან გააქტიურება და მათი შემდგომი დეგრანულაცია ანთებითი პასუხის გაძლიერებას და ქსოვილის დაზიანებას გვერდით იწვევს (ნახ. 2). ამრიგად, ჯანმრთელობასა და დაავადებაში გრანულოციტების როლის შესახებ შეგროვებულმა ცოდნამ თერაპიული სტრატეგიების შემუშავება გამოიწვია, რომელიც გრანულოციტების ბიოლოგიის სპეციფიკურ მახასიათებლებს უმიზნებს.

ფილტვების უზარმაზარი ლორწოვანი ზედაპირი აირის ეფექტური მიმოცვლის საშუალებას იძლევა, რაც ირღვევა გრანულოციტების ინტენსიური რეკრუტირებისას, რომლებიც დაავადების დროს ალვეოლებს ავსებენ [165]. ფილტვის რეზიდენტი უჯრედების მიერ (მაგალითად, ეპითელური უჯრედები და მაკროფაგები) ხდება ალერგენების, დამაბინძურებლებისა ან პოტენციური პათოგენების ამოცნობა და შეუძლიათ მნიშვნელოვანი ანთებითი რეაქცია გამოიწვიონ, რომელიც, თუკი უკონტროლოა, ქსოვილის დაზიანებას და სუნთქვის უკმარისობას იწვევს. თერაპიები, რომლებიც გრანულოციტების რეკრუტირებას და ფუნქციონირებას უმიზნებს,

ცხრილი 1. სასუნთქი გზების დაავადებების მიზნობრივი თერაპია გრანულოციტებით.

დაავადება	მკურნალობა	სამიზნე უჯრედი	დამტკიცება
ასთმა	კორტიკოსტეროიდები	ეოზინოფილები/ნეიტროფილები	დამტკიცებულია [62,96]
	ლეიკოტრიენის რეცეპტორის ანტაგონისტი	ეოზინოფილები	დამტკიცებულია [100,102]
	IgE-ის მანეიტრალიზებელი ჰუმანიზებული Abs	ეოზინოფილები	დამტკიცებულია [62,99]
		ბაზოფლები მასტოციტები	
	IL-5/IL-5R ის მანეიტრალიზებელი ჰუმანიზებული Abs	ეოზინოფილები	დამტკიცებულია [104,105,106,107,108]
	IL-4R ის მანეიტრალიზებელი ჰუმანიზებული Abs	ეოზინოფილები	პრეკლინიკური/კლინიკური კვლევები [113,114]
	IL-13 ის მანეიტრალიზებელი ჰუმანიზებული Abs	ეოზინოფილები	კლინიკური კვლევები [115,116,117]
	CXCR2-ის ანტაგონისტი	ნეიტროფილები	კლინიკური კვლევები [91]
	ადამიანის ანტი-IL-17R მონოკლონური ანტისხეული	ნეიტროფილები	კლინიკური კვლევები [92]
	მაკროლიდები	ნეიტროფილები	კლინიკური კვლევები [90]
COPD	ErbB ოჯახის რეცეპტორის ინჰიბიტორი თიროზინ კინაზას	ნეიტროფილები	პრეკლინიკური კვლევები [131]
	მატრინი	ნეიტროფილები	პრეკლინიკური კვლევები [132]
	CXCR2-ის ანტაგონისტი	ნეიტროფილები	კლინიკური კვლევები [134]
	დიპეპტიდილ პეპტიდაზა 1-ის ინჰიბიტორი	ნეიტროფილები	პრეკლინიკური [137]
	IL-5R ის მანეიტრალიზებელი ჰუმანიზებული Abs	ეოზინოფილები	კლინიკური კვლევები [142, 143]
	GATA3-სპეციფიკური დნმზიმაზა	ეოზინოფილები	კლინიკური კვლევები [144]
ქვედა სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციები	HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორები	ნეიტროფილები	პრეკლინიკური/კლინიკური კვლევები [173,174,175,176,177,178,179,180,181]
	კორტიკოსტეროიდები	ნეიტროფილები	პრეკლინიკური/კლინიკური კვლევები [183,184,185,186,187,188]
	მაკროლიდები	ნეიტროფილები	პრეკლინიკური/კლინიკური კვლევები [170,171]
	CXCR2-ის ანტაგონისტი	ნეიტროფილები	პრეკლინიკური/კლინიკური კვლევები [189,190,191,192,193]
	ლეიკოტრიენის რეცეპტორის ანტაგონისტი	ეოზინოფილები	კლინიკური კვლევები [210]

სხვადასხვა რესპირატორული დაავადებების კონტროლის ძლიერი სტრატეგიაა (ცხრილი 1). წამლის შემუშავებისას მნიშვნელოვანია თითოეული რესპირატორული დაავადების პათოფიზიოლოგიის უნიკალური ასპექტების გათვალისწინება. აღსანიშნავია, რომ CS-ებით ნამკურნალევი პაციენტების იმუნოსუპრესია, მეორადი ინფექციებისადმი მიდრეკილებას ზრდის და აფერხებს ქსოვილის რეპარაციას [217,218], თუმცა, ზოგიერთ კონკრეტულ კონტექსტში შეიძლება დამცავიც იყოს [219,220]. არსებობს გრანულოციტების სხვადასხვა ფენოტიპი, რომლებიც შეიძლება უკავშირდებოდნენ განსხვავებულ პათოლოგიურ მდგომარეობებს ან შეიძლება არც კი უკავშირდებოდნენ დაავადების გამოწვევას. ამრიგად, ნებისმიერი წამლის ეფექტურობა შეიძლება ამ კონკრეტულ ინტერვენციაზე მოცემული ფენოტიპის რეაქციებს დაეყრდნოს და არ იძლევა იმავე შედეგების გარანტიას სხვა ანთებითი დაავადებებისას.

სასუნთქი გზების დაავადებების გრანულოციტებით მიზნობრივი თერაპიის მომავალი იმ წამლების შემუშავებაში მდგომარეობს, რომლებიც კონკრეტულ ფუნქციებზე ან გრანულოციტების შერჩეულ ფენოტიპებზე მოქმედებენ, თუმცა, რეზიდენტ გრანულოციტურ პოპულაციებზე არ ახდენენ გავლენას, რომლებიც მასპინძლის დაცვაზე არიან პასუხისმგებელნი.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Pharmacological Research 157 (2020) 104881

მეცნიერები უიშვიათესი ოთხსპირალიანი დნმ-ის უჯრედში მოქმედებას პირველად დააკვირდნენ

ხვეულის სახით ერთმანეთზე გადაგრეხილი ორი სპირალი — ასეთია დნმ-ის მოლეკულის სახელგანთქმული ფორმა. თუმცა, ზოგჯერ დნმ უიშვიათეს ოთხსპირალიან ხვეულებსაც წარმოქმნის და ეს უცნაური სტრუქტურა შეიძლება გარკვეულ როლს თამაშობდეს კიბოს წარმოქმნაში. ოთხსპირალიანი დნმ-ებს G-კვადრუპლექსებს უწოდებენ და მათ შესახებ ბევრი არაფერია ცნობილი; თუმცა, ამჯერად, მეცნიერებმა ამ უცნაური მოლეკულების დაფიქსირებისა და ცოცხალ უჯრედებში მათზე დაკვირვების ახალი მეთოდი შექმნეს.

ჟურნალ Nature Communications-ში გამოქვეყნებულ ახალ კვლევაში ჯგუფი აღწერს, როგორ ხსნის გარკვეული ცილები G-კვადრუპლექსების ხვეულებს; ამ კვლევამ მომავალში შეიძლება საფუძველი დაუდოს ახალი პრეპარატების შექმნას, რომლებიც ოთხსპირალიან დნმ-ებს ჩაეჭიდებიან და მათ საქმიანობას შეაფერხებენ. წამლები შეიძლება ჩაერიოს მაგალითად მაშინ, როდესაც უცნაური დნმ ხელს უწყობს სიმსივნური ქსოვილების ზრდას.

„იმატებს მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ G-კვადრუპლექსები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ სიცოცხლისათვის აუცილებელ მრავალ პროცესში და სხვადასხვა დაავადებაში“, — ამბობს კვლევის ავტორი, ლონდონის საიმპერატორო კოლეჯის ქიმიის დეპარტამენტის მკვლევარი ბენ ლევისი. მკვლევართა განცხადებით, ზოგადად, G-კვადრუპლექსები კიბოს უჯრედებში გაცილებით მაღალი მაჩვენებლით იზრდებიან, ვიდრე ჯანსაღ უჯრედებში. კიბოს უჯრედების სწრაფი დაყოფა, ანუ სიმსივნის ზრდა, ოთხსპირალიან დნმ-თან მრავალმა სხვადასხვა კვლევამ დააკავშირა; შესაბამისად, მეცნიერები ვარაუდობდნენ, რომ თუ პრეპარატებით ამ უცნაურ დნმ-ს მიზანში ამოიღებენ, შეიძლება შენელდეს ამ უჯრედების უკონტროლოდ დაყოფა. ამ იდეას უკვე მხარს უჭერს ზოგიერთი კვლევა.

G-კვადრუპლექსები შეიძლება წარმოიქმნას როგორც სტანდარტული ორსპირალიანი დნმ-ის მოლეკულის მოკეცვის შედეგად, ისე მაშინ, როდესაც მრავალი სხვადასხვა დნმ-ის სპირალი ერთ ნუკლეინის მჟავას, სახელად გუანინს უერთდება, რომელიც დნმ-ის ერთ-ერთი სამშენებლო ბლოკია. უჯრედებში ამ დნმ-ის შესამჩნევად მკვლევართა ჯგუფმა გამოიყენა ქიმიური ნივთიერება სახელად DAOTA-M2, რომელიც G-კვადრუპლექსებთან მიკრობისას ფლუორესცენციურ სინათლეს გამოყოფს. მხოლოდ სინათლის სიკაშკაშის გაზომვის ნაცვლად, რაც დნმ-ის მოლეკულების კონცენტრაციის მიხედვით იცვლება, ჯგუფმა თვალი იმასაც მიადევნა, რამდენ ხანს კაშკაშებდა სინათლე.

როდესაც მოლეკულა დნმ-ის სპირალზე თავსდება, გადააადგილებს მანათობელ ნივთიერება DAOTA-M2-ს, რაც სინათლის იმაზე უფრო სწრაფად ჩაბნელებას იწვევს, ვიდრე ეს ქიმიური ნივთიერების ადგილზე დარჩენის შემთხვევაში მოხდებოდა. ამ მეთოდის გამოყენებით, ჯგუფმა გამოავლინა ორი ცილა, სახელად ჰელიკაზები, რომლებმაც ოთხსპირალიანი დნმ-ის სპირალები ერთმანეთისგან გამოაცალკევა და მათი დაშლის პროცესს მისცა იმპულსი.

მკვლევრებმა ასევე გამოავლინეს სხვა მოლეკულები, რომლებიც დნმ-ს ბოჭავს; ამ მოლეკულურ ურთიერთქმედებათა სამომავლო კვლევები მეცნიერებს შეიძლება დაეხმაროს ისეთი პრეპარატების შექმნაში, რომლებიც ასეთ დნმ-ს შებოჭავენ.

„მრავალი მეცნიერია დაინტერესებული G-კვადრუპლექსების შემბოჭველი მოლეკულების შესაძლებლობებით, რაც პოტენციური პრეპარატი უნდა გახდეს ისეთი დაავადებების სამკურნალოდ, როგორიც არის კიბო. ჩვენი მეთოდი ამ პოტენციურ პრეპარატთა პროგრესში დაგვეხმარება“, — ამბობს ლონდონის საიმპერატორო კოლეჯის სამედიცინო არაორგანული ქიმიის პროფესორი რამონ ვილარი.

ზედა სასუნთქი გზების ანთებითი დაავადებების მკურნალობა - კომბინირებული ბიორეგულაციური პრეპარატის შედარება ქსილომეტაზოლინთან

ჰერმან ამერშლაგერი,
აშაფენბურგის მედიცინისა და თანამედროვე ტექნოლოგიების უნივერსიტეტი, აშაფენბურგი, გერმანია;

პეტერ კლეინი,
რობახის სტატისტიკური კვლევის ცენტრი, რობახი, გერმანია;

მაიკლ ვაისერი,
Biologische Heilmittel Heel, ბადენ-ბადენი, გერმანია;

მენარქემ ობერბაუმდი,
შაარ ზედეკის სამედიცინო ცენტრი, იერუსალიმი, ისრაელი;

Hermann Ammerschläger, Peter Klein, Michael Weiser, Menachem Oberbaumd

აბსტრაქტი

ზედა სასუნთქი გზების ანთებითი დაავადებების (რინიტი, გაურთულებელი სინუსიტი) ადგილობრივი დეკონგესტანტებით მკურნალობის ძირითადი მიზანია ობსტრუქციის მოხსნა და მასთან დაკავშირებული სიმპტომების გაუმჯობესება. თავისუფალი სუნთქვის აღდგენა და ცხვირის სინუსების დრენაჟი ამცირებს შემდგომი გართულებების რისკს (ანუ ქრონიკულობას). მიზანი: იმის დადგენა, შედარებადია თუ არა ჰომეოპათიური კომბინირებული პრეპარატის Euphorbium comp.-ნაზალური სპრეის თერაპიული ეფექტი და ტოლერანტობა სტანდარტულად გამოყენებად საშუალებებთან. მეთოდები: ღია, მულტიცენტრული, პროსპექტული, აქტიური კონტროლირებადი კოჰორტული კვლევა ზედა სასუნთქი გზების ანთებითი პროცესებისა და დაავადებების მქონე პაციენტებში. პირველადი მიზანი იყო ჰომეოპათიური კომბინირებული პრეპარატის ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის ქსილომეტაზოლთან მსგავსი ეფექტურობის დემონსტრირება. შედეგები: დაავადების სპეციფიკური სიმპტომების ინტენსივობის კლინიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება დაფიქსირდა ორივე თერაპიული მიდგომით. ჰომეოპათიური კომბინირებული პრეპარატის ქსილომეტაზოლინთან მსგავსი ეფექტურობა შეიძლება ნაჩვენები იყოს ყველა შესწავლილი ცვლადის გათვალისწინებით და 95%-იანი სანდოობის ინტერვალის გათვალისწინებით. ტოლერანტობა კარგი იყო ორივე თერაპიული მიდგომის დროს. დასკვნები: ეს კოჰორტული კვლევა მიუთითებს ჰომეოპათიური კომბინირებული პრეპარატის ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის ნაზალური სპრეის და ქსილომეტაზოლინის თანაბარ ეფექტურობასა და ტოლერანტობას ზედა სასუნთქი გზების ანთებითი პროცესების და დაავადებების მქონე პაციენტებში.

შესავალი

ზედა სასუნთქი სისტემის ანთებითი დაავადებების თერაპია უნდა იყოს ფოკუსირებული არა მხოლოდ უსიამოვნო სიმპტომების შემსუბუქებაზე, მაგალითად როგორიცაა ცხვირის შეშუპება და გაღიზიანება, არამედ სინუსების, შუა ყურის და ქვედა სასუნთქი გზების შესაძლო გრძელვადიანი გართულებების თავიდან აცილებაზე.

ვირუსული და ბაქტერიული ინფექციების და ალერგიული რეაქციების დროს ცხვირსა და პირის ღრუში, ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპება და ცხვირის სუნთქვის შეფერხება ვითარდება არტერიოლარული გაფართოების, შეშუპებისა და სეკრეციის დაბლოკვის შედეგად. ხშირად ასოცირებული სიმპტომები, რომლებიც გავლენას ახდენს პაციენტის ცხოვრების ხარისხზე, მოიცავს ძილის დარღვევას, თავის ტკივილს და მადის დაკარგვას. პათოფიზიოლოგიურ დონეზე, დაქვეითებული მუკოცილიარული კლირენსი ზრდის როგორც მეორადი ინფექციის რისკს (არასპეციფიკური თავდაცვის მექანიზმების დარღვევის გამო), ასევე სეკრეციის ბლოკირების რისკს [1].

აქედან გამომდინარე, ცხვირით შეუფერხებელი სუნთქვის აღდგენა თერაპიული მიდგომის პირველადი მიზანია, რომელიც ხშირად შედგება ალფა-სიმპათო-მიმეტური დეკონგესტანტური ცხვირის სპრეებისგან, რომლებიც შეიცავს ოქსიმეტაზოლინს ან ქსილომეტაზოლინს (Otriven®, Olynth® და ა.შ.). ამ ვაზოკონსტრიქტორების ადგილობრივი გამოყენება აუმჯობესებს ცხვირით სუნთქვას ლორწოვანის შეშუპების შემცირებით და ლორწოს სეკრეციის შემცირებით [2, 3]. მოკლევადიანი გამოყენებისას,

კომპონენტი/განზავება	ჩვენებები/სიმპტომები
ეიფორბიუმი D4	სასუნთქი გზების ანთება (განსაკუთრებით ზედა სასუნთქი გზების, ანუ რინიტი და სინუსიტი)
პულსატილა D2	სასუნთქი გზების ანთება და გაციებისადმი მიდრეკილება; თვალების ანთება (კონიუნქტივიტი); შუა ყურის ოტიტი; წითელა; თავის ტკივილი; ნევროლოგიური დარღვევები; დეპრესია
Luffa operculata D2	რინიტი; ჭინჭრის ციება
Mercurius bijodatus D8	ცხვირის, ხახის, ნუშისებრი ჯირკვლების და თვალების ლორწოვანი გარსის ჩირქოვანი ანთება
Hepar sulfuris D10	ლორწოვანი გარსების ანთება და დაჩირქება; შუა ყურის ქრონიკული ანთება; პერიტონზილარული აბსცესი; ლიმფატიზმის სამკურნალოდ; ნერვული ჰიპერმგრძნობელობა
Argentum nitricum D10	შაკიკი

ჩანართი 1: ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის შემადგენლობა და მისი ინდივიდუალური კომპონენტების ჩვენებები/სამკურნალო სიმპტომები

ასეთი პროდუქტები ზოგადად კარგად გადაიტანება, მაგრამ პაციენტებს, რომლებიც იყენებენ მათ უფრო ხანგრძლივად ან უფრო მაღალ დოზებში, ემუქრებათ შეჩვევის რისკი, რაც ასოცირდება ცხვირის ობსტრუქციისა და სიმშრალის მუდმივ შეგრძნებასთან („მოხსნის ეფექტი“). ”) [4, 5]. საბოლოო ჯამში, ამ დროს, ცხვირის ლორწოვანის მეორადი დაზიანება (რინიტი სიკა) შეიძლება განვითარდეს მათი ხანგრძლივი გამოყენებისას. სისტემური გვერდითი ეფექტები იშვიათია, მაგრამ ცნობილია უძილობა, დაღლილობა და პულსის სიხშირის და არტერიული წნევის მატება.

კომბინირებული პრეპარატი ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის ნაზალური სპრეი (მწარმოებელი Biologische Heilmittel Heel GmbH, ბადენ-ბადენი, გერმანია) არის დროში გამოცდილი თანამედროვე ბიორეგულაციური მედიკამენტი, რომელიც ხშირად გამოიყენება რინოსინუსიტის სამკურნალოდ.

ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის შემადგენლობაში შემავალი ექვსი კომპონენტი (ჩანართი 1) მიანიშნებს მისი გამოყენების ეფექტურობაზე სხვადასხვა ეტიოლოგიის რინიტის (ვირუსული, ბაქტერიული, ალერგიული), ქრონიკული რინიტის ან Rhinitis sicca-ს, სინუსური ინფექციების და ალერგიული რინიტის დროს. პრეპარატის ეფექტებიდან გამოსაყოფია აგრეთვე მისი რეგენერაციული მოქმედება ცხვირის ღრუს ლორწოვან გარსზე. ინ ვიტრო კვლევებმა დაადასტურა ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის ცალკეული კომპონენტების ანტივირუსული მოქმედება [7].

ამ ორი თერაპიული მოდელის პირდაპირი შედარებისთვის და ბიორეგულაციური მედიკამენტის ქსილომეტაზოლინის მსგავსი ეფექტურობის გამოვლენის მიზნით ჩატარებული იქნა ღია, მულტიცენტრული, პროსპექტული, აქტიური კონტროლირებადი კოჰორტული კვლევა გერმანიაში 9/2003 წლიდან 3/2004 წლამდე პერიოდში. კვლევის მიზანი იყო ამ მკურნალობის რეჟიმების ეფექტურობის და ტოლერანტობის შედარება სტატისტიკური ანალიზის მეთოდის გამოყენებით.

მეთოდები

შემთხვევითი შერჩევის (ფოსტით) პრინციპით შეირჩა ზოგადი მედიცინისა და ოტორინოლარინგოლოგიის დარგში მოღვაწე სულ 153 ექიმი. თითოეულმა ექიმმა შეაგროვა (პერსპექტიული) მონაცემები. თითეულმა ექიმმა შეაგროვა მაქსიმუმ ხუთ პაციენტზე (პროსპექტული) მონაცემები. მონაცემები პაციენტების წინა დაავადებებზე და მათი მკურნალობის რეჟიმებზე მიღებული იქნა ავადმყოფობის ისტორიებიდან. მონაცემთა ელექტრონული შეგროვება მოხდა კვლევის დასრულების შემდეგ. მონაცემების მონიტორინგი განხორციელდა მათი სისრულის და დამაჯერებლობის სტატისტიკური შეფასების გათვალისწინებით SAS 8.0 ვერსიის გამოყენებით.

კვლევა ჩატარდა გერმანული ფარმაცევტული კანონის (AMG), ჰელსინკის დეკლარაციის და გერმანიის ფედერალური გაიდლაინების შესაბამისად. GCP-ის რეკომენდაციები დაცული იყო იმდენად, რამდენადაც ეს ეხება პოსტმარკეტინგულ ზედამხედველობით კვლევებს. არ ხდებოდა მონაწილე ექიმების მონიტორინგი. დაკვირვებისა და შეფასების ამსახველი მასალები ხელმისაწვდომი იყო მონაწილე ექიმებისთვის [8]. პირველადი ჩართვის კრიტერიუმი იყო ზედა სასუნთქი გზების დაავადების დიაგნოზი (იხ. ქვემოთ).

მკურნალობა ჩატარდა ორ ცალკეულ, არარანდომიზირებულ ჯგუფში. ერთმა ჯგუფმა (ECN) მიიღო ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის ნაზალური სპრეი SN, მეორემ (XYLO ჯგუფი) მიიღო ქსილომეტაზოლინის შემცველი დეკონგესტანტები. თითეული ექიმი მოახსენებდა მკურნალობის მხოლოდ ერთ პროტოკოლს. ექიმებს სთხოვეს აერჩიათ პაციენტები შემთხვევითი შერჩევით. მონაცემები დაფიქსირდა პირველადი შემოწმების, ფაკულტატური შუალედური გასინჯვის და მკურნალობის დასრულებიდან მაქსიმუმ ოთხი კვირის შემდეგ, გამოკვლევის დროს. დოკუმენტირებული იყო შესაბამისი პარამეტრები/

კრიტერიუმები; სიმპტომების ქულები განისაზღვრა ექიმის მიერ, რომელიც მკურნალობდა თითეულ პაციენტს.

პაციენტები

- დემოგრაფიული მონაცემები, ზოგადი რისკფაქტორები, თანმხლები ავადმყოფობები
- რინიტი დიაგნოსტირებული კლინიკური სიმპტომების მიხედვით
- სინუსიტი დიაგნოსტირებული კლინიკური სიმპტომებით
- ავადმყოფობის ხანგრძლივობა (პერიოდი: < 3 დღე, 4-7 დღე, 1-4 კვირა, 1-2 თვე, 3-6 თვე, 7-12 თვე, 1-2 წელი, > 2 წელი)
- კლინიკური სიმპტომების სიმძიმე (სახის ტკივილი/თავის ტკივილი, მოჭერის შეგრძნება, ცხვირის შეშუპება, რინიტი/ცხვირიდან გამონადენი, გემოვნების/სუნის შეგრძნების დარღვევა, სუნთქვის გაძნელება, ყურები/ყურის ტკივილი, ცემინება/ცხვირის ქავილი, ზოგადი სისუსტე) ხუთქულიან შკალაზე (სიმპტომების გარეშე, მსუბუქი, საშუალო, მძიმე, ძალიან მძიმე)

თერაპიისთვის დაკავშირებული კითხვები

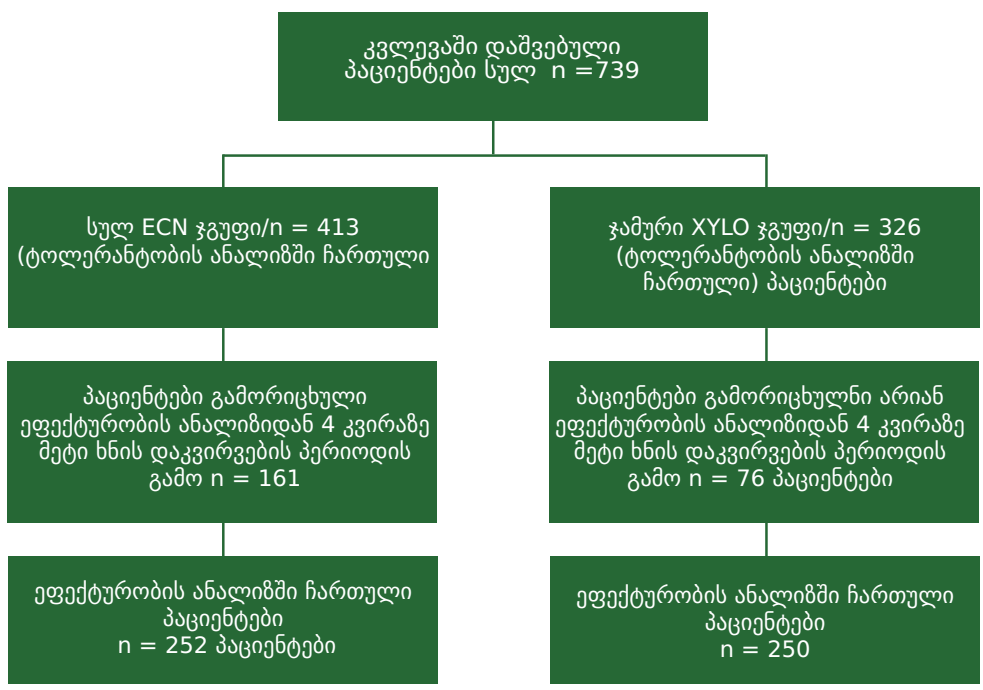
- ხანგრძლივობა და დოზა; რაიმე ცვლილება დოზირებაში მკურნალობის დროს?
- თანმხლები თერაპიების ტიპი და სიხშირე, რომლებიც გამოიყენება ძირითადი დაავადების სამკურნალოდ (ნაზალური სპრეი, დეკონგესანტი უკუნაჩვენებია)

სამიზნე კრიტერიუმები

- ანთების/ძირითადი დაავადების ზოგადი სიმძიმე თერაპიის კურსის დასაწყისში/ბოლოში (შეფასების ტიპი: სიმპტომების გარეშე, მსუბუქი, საშუალო, მძიმე, ძალიან მძიმე)
- თითეული კლინიკური სიმპტომის ქულის ცვლილება (იხ. ზემოთ)
- მკურნალობის დროს კლინიკური სიმპტომების პირველი გაუმჯობესების დრო (პერიოდი: პირველი გამოყენების შემდეგ, 1 დღე, 2 დღე, 3 დღე, 4-7 დღე, 1-2 კვირა, 2-3 კვირა, 3-4 კვირა, > 4 კვირა, არანაირი გაუმჯობესება)
- პრეპარატის ეფექტურობის გლობალური შეფასება (შეფასების ტიპი: ძალიან კარგი, კარგი, ზომიერი, არაეფექტური, სიმპტომები გაუარესდა)
- ტოლერანტობის გლობალური შეფასება (შეფასების ტიპი: ძალიან კარგი, კარგი, ზომიერი, ცუდი)
- მკურნალობის გვერდითი მოვლენების ტიპი და სიხშირე
- პაციენტის მიერ მკურნალობის მიმღებლობა (შეფასების ტიპი: ძალიან კარგი, კარგი, ზომიერი, ცუდი)

სტატისტიკა

ამ ტიპის ღია, კონტროლირებად კოჰორტულ კვლევაში მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული განსხვავებები პაციენტების თავდაპირველ დემოგრაფიულ და დიაგნოსტიკურ სტატუსში. ამ განსხვავებების სტატისტიკური ანალიზი ხორციელდება ANOVA-ს, მანტელ ჰეენზელის ტესტის და ფიშერის ზუსტი ტესტის გამოყენებით. გამოკვლეული კრიტერიუმები აღწერილი იყო სტატისტიკური მნიშვნელობებისა და აბსოლუტური/ფარდობითი სიხშირეების მიხედვით. მკურნალობის ორი ჯგუფი შეადარეს სიმპტომების ქულების ცვლილებების მიხედვით თერაპიის დაწყებისა და დასრულების პერიოდში. სამუშაო ჰიპოთეზის მიხედვით, ბიორეგულაციური კომბინირებული პრეპარატი ჩაითვალა შესადარებელ მედიკამენტთან მიმართებაში მსგავსი ეფექტის მქონედ.



შედეგები

კვლევაში მონაწილე ექიმებმა დააფიქსირეს მკურნალობის შედეგები სულ 739 პაციენტში (ECN ჯგუფი: n = 413; XYLO ჯგუფი: n = 326). 237 შემთხვევაში, მკურნალობის შემდეგ გამოკვლევა ჩატარდა ოთხ კვირაზე მეტი ხნის შემდეგ. ეს პაციენტები შედიოდნენ ტოლერანტობის სტატისტიკურ ანალიზში, მაგრამ გამორიცხული იყვნენ ეფექტურობის ანალიზიდან, რომელიც ამგვარად მოიცავდა 252 პაციენტს ECN ჯგუფიდან და 250 XYLO ჯგუფიდან (სურათი 1).

საშუალოდ, ECN ჯგუფის წევრები იყვნენ უფრო ახალგაზრდა ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის (25 v. 34 წლის), უპირველეს ყოვლისა, 11 წელზე ნაკლები ასაკის არასრულწლოვანთა უფრო მაღალი პროცენტის გამო (34% 9%) (ცხრილი 2). ორივე სამკურნალო ჯგუფში, რინიტი (> 70%) და სინუსიტი (> 30%) იყო ყველაზე ხშირად დიაგნოსტირებული დაავადებები (შესაძლებელია მრავალფეროვანი დიაგნოზი). როგორც მოსალოდნელი იყო, ვირუსული ინფექციები იყო დაავადების ყველაზე ხშირი მიზეზი. რინიტის, როგორც ყველაზე გავრცელებული დიაგნოზის შესაბამისად, დაავადების ხანგრძლივობა მკურნალობის დაწყებამდე იყო შედარებით მოკლე უმეტეს შემთხვევაში (< 3 დღე).

ექიმებმა შეაფასეს დაავადების ზოგადი სიმძიმე, როგორც "ზომიერად მძიმე და მძიმე" შემთხვევების დიდ უმრავლესობაში (პაციენტთა 84% ორივე ჯგუფში).

მკურნალობა

ECN ჯგუფის 98 პროცენტისთვის, დადგენილი ყოველდღიური ბიორეგულაციური ცხვირის სპრეის დოზა იყო ერთიდან ორ შესხურებამდე თითეულ ნესტოში სამიდან ხუთჯერ დღეში. ქსილომეტაზოლინი იყო ინიშნება 0,05-1,0 პროცენტის კონცენტრაციებში (უმეტეს შემთხვევაში, Otriven® და Olynth® მწარმოებლების მიერ რეკომენდებული დოზებით). დაკვირვების პერიოდის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 18,5 ± 6,7 დღე.

ეფექტურობა

ორი თერაპიული რეჟიმის შესადარებლად მათი თერაპიული ეკვივალენტობის მიხედვით, განისაზღვრა ცალკეული კლინიკური სიმპტომის მიხედვით საშუალო ცვლილება. დაწყებული "მსუბუქიდან ზომიერამდე" ან "ზომიერამდე მძიმე" სიმპტომებამდე (სიმპტომები: ცხვირის შეშუპება, რინიტი/ცხვირის სეკრეცია), ორივე ჯგუფმა განიცადა კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება ყველა შესასწავლი სიმპტომის მიხედვით (ზოგიერთ შემთხვევაში თითეულ ჯგუფში სიმპტომებისგან სრული გათავისუფლების ჩათვლით) დაკვირვების პერიოდის ბოლომდე. ECN თერაპია შედარებული იყო ქსილომეტაზოლინის თერაპიასთან ეფექტურობით (ცხრილი 3). ECN-ის მნიშვნელობები არავითარ შემთხვევაში არ ცდებოდა 0,5 ქულათა ეკვივალენტობის დიაპაზონს. სენსიტიურობის ანალიზმა, რომელიც დაფუძნებულია არაკორექტირებულ საშუალო განსხვავებებზე, გამოიღო შედეგები, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ცდომილების ქულის მიხედვით დაზუსტებული ანალიზისგან.

დაავადების ზოგადი სიმძიმის ცვლილების ანალიზმა თერაპიის დასაწყისიდან დასრულებამდე ანალოგიური შედეგები გამოიღო ორივე ჯგუფში. საშუალო საბაზისო ქულები მნიშვნელოვნად შემცირდა კვლევის განმავლობაში (2.2-დან 0.5-მდე ECN ჯგუფისთვის და 2.3-დან 0.2-მდე XYLO ჯგუფისთვის). ამ პარამეტრთან დაკავშირებითაც, ორივე თერაპიული მიდგომა ერთნაირად ეფექტური იყო (განსხვავება: -0.19 ± 0.55; ზღვარი 95% CI: -0.28).

მკურნალობის პირველი სამი დღის განმავლობაში, როგორც მოსალოდნელი იყო, კლინიკური სიმპტომები მნიშვნელოვნად უფრო სწრაფად გაუმჯობესდა XYLO ჯგუფში, ვიდრე ECN ჯგუფში (Cochran-Mantel Haenszel ტესტი: p <0,0001 პაციენტებისთვის, რომლებიც ჩართული იყვნენ ეფექტურობის ანალიზში). კვლევის გაგრძელებისას, ჯგუფებმა თანდათან მიაღწიეს ეკვივალენტობას. ორი თერაპიის შედარებითი ეფექტურობა ასევე აისახება თერაპიული შედეგების საერთო რეიტინგებში (სურათი 3). ECN ჯგუფში პაციენტთა 91%-მა და XYLO ჯგუფში 99%-მა მიაღწია „ძალიან კარგ“ „კარგ“ შედეგებს (განსხვავება: -0.3 ± 0.6; მარცხენა ზღვარი 95% CI: -0.4). ორივე ჯგუფში, პაციენტის შესაბამისობა, როგორც დანიშნული მკურნალობით კმაყოფილების მაჩვენებელი, შეფასდა "ძალიან კარგი" ან "კარგი" შემთხვევების 94%-ზე მეტში.

დაავადების ზოგადი სიმძიმის ცვლილების ანალიზმა თერაპიის დასაწყისიდან დასრულებამდე ანალოგიური შედეგები გამოიღო ორივე ჯგუფში. საშუალო საბაზისო ქულები მნიშვნელოვნად შემცირდა კვლევის განმავლობაში (2.2-დან 0.5-მდე ECN ჯგუფისთვის და 2.3-დან 0.2-მდე XYLO ჯგუფისთვის). ამ პარამეტრთან დაკავშირებითაც, ორივე თერაპიული მიდგომა ერთნაირად ეფექტური იყო (განსხვავება: -0.19 ± 0.55; ზღვარი 95% CI: -0.28).

მკურნალობის პირველი სამი დღის განმავლობაში, როგორც მოსალოდნელი იყო, კლინიკური სიმპტომები მნიშვნელოვნად უფრო სწრაფად გაუმჯობესდა XYLO ჯგუფში, ვიდრე ECN ჯგუფში (Cochran-Mantel Haenszel ტესტი: p <0,0001 პაციენტებისთვის, რომლებიც ჩართული იყვნენ ეფექტურობის ანალიზში). კვლევის გაგრძელებისას, ჯგუფებმა თანდათან მიაღწიეს ეკვივალენტობას. ორი თერაპიის შედარებითი ეფექტურობა ასევე აისახება თერაპიული შედეგების საერთო რეიტინგებში (სურათი 3). ECN ჯგუფში პაციენტთა 91%-მა და XYLO ჯგუფში 99%-მა მიაღწია „ძალიან კარგ“ „კარგ“ შედეგებს (განსხვავება: -0.3 ± 0.6; მარცხენა ზღვარი 95% CI: -0.4). ორივე ჯგუფში, პაციენტის შესაბამისობა,

როგორც დანიშნული მკურნალობით კმაყოფილების მაჩვენებელი, შეფასდა "ძალიან კარგი" ან "კარგი" შემთხვევების 94%-ზე მეტში.

ადგილობრივი გაღიზიანება; არტერიული წნევის მომატება). ECN ჯგუფში გვერდითი მოვლენა არ იყო მოხსენებული.

პარამეტრი	ECN ჯგუფი[a] (252 პაციენტი)	XYLO ჯგუფი[b] (250 პაციენტი)	p
დემოგრაფიული მონაცემები			
ასაკი (წლები, საშუალო/SD	25.0/20.8	34.2/20.1	< 0.0001[d]
სქესი (n/%)			0.0009[c]
მდედრობითი	95/37.7	132/52.8	
მამრობითი	155/61.5	117/46.8	
არ არის მოცემული	2/0.8	1/0.4	
ანთების ტიპი (ძირითადი დაავადება) (n/%)[b]			
რინიტი	192/76.2	180/72.0	0.3088[c]
სინუსიტი	91/36.1	99/39.6	0.4618[c]
Rhinitis sicca	28/11.1	7/2.8	0.0003[c]
ჰიპერპლასტიკური რინიტი	22/8.7	10/4.0	0.0430[c]
ატროფიული რინიტი	2/0.8	2/0.8	1.0000[c]
სხვა	35/13.9	22/8.8	0.0909[c]
ანთების გამომწვევი (n/%)			
ვირუსული	166/65.9	146/58.4	0.0662[c]
ბაქტერიული	57/22.6	87/34.8	0.0211[c]
ალერგიული	27/10.7	20/8.0	0.1920[c]
სხვა	25/9.9	21/8.4	0.4305[c]
ავადმყოფობის ხანგრძლივობა (n/%)			
< 3 დღე	92/36.5	105/42.0	0.0010[e]
4-7 დღე	64/25.4	79/31.6	
1-4 კვირა	46/18.3	46/18.4	
1-2 თვე	10/4.0	4/1.6	
3-6 თვე	12/4.8	7/2.8	
> 6 თვე	19/7.6	1/0.4	
არ არის მოცემული	9/3.6	8/3.2	
ანთების ზოგადი სიმძიმე (n/%)			0.0060[e]
ძილი	37/14.7	22/8.8	
ზომიერი	127/50.4	132/52.8	
მძიმე	85/33.7	78/31.2	
ძალიან მძიმე	1/0.4	9/3.6	
არ არის მოცემული	2/0.8	9/3.6	
ეფექტურობის ანალიზში ჩართული პაციენტები; შესაძლებელია მრავალჯერადი დიაგნოზი; გ ფიშერის ტესტი;			

ჩანართი 2: პაციენტის დემოგრაფიული და დიაგნოსტიკური მონაცემები თერაპიის დაწყებისას

მკურნალობის გადამტანობა

ტოლერანტობის გლობალური შეფასების მიხედვით (რომელიც მოიცავდა ყველა შესწავლილ პაციენტს) წარმოდგენილი იქნა შემდეგი შეფასებები „ძალიან კარგი“ 87.9% და „კარგი“ 11.9% ECN ჯგუფის შემთხვევაში, ხოლო 77.3% და 22.1% შესაბამისად XYLO ჯგუფისთვის, რაც მიუთითებს მნიშვნელოვან განსხვავებაზე მკურნალობის ჯგუფებს შორის ECN-ის სასარგებლოდ (Mantel- Haenszel ტესტი: p <0.0001).

XYLO ჯგუფში, მედიკამენტთან დაკავშირებული სამი გვერდითი მოვლენა გამოვლინდა (სიმპტომები: წვა, სიმშრალე და ცხვირის ლორწოვანი გარსის

დისკუსია

ზედა სასუნთქი გზების ანთება დამოუკიდებლად იმისა არის ვირუსული (რინოვირუსი, ადენოვირუსი, ექოვირუსი), ბაქტერიული (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influen zae, სტრეპტოკოკები, სტაფილოკოკები) თუ ალერგიული (მაგ. ბალახის მტვერი) წარმოშობის, ხშირად ასოცირდება ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპებასთან. ადგილობრივი დეკონგესტანტები, სხვა მედიკამენტებთან კომბინაციაში, ზოგადად ნაჩვენებია კარდინალური სიმპტომების შესამსუბუქებლად, როგორიცაა ცხვირით სუნთქვის შეფერხება, ცხვირიდან

გამონადენი და ძილის დარღვევა. ამ სუბიექტური სიმპტომების შემსუბუქების გარდა, თერაპია ასევე უნდა იყოს ფოკუსირებული სინუსებსა და ქვედა სასუნთქ გზებში მეორადი ინფექციების პრევენციაზე. რინიტის/სინუსიტის სიმპტომურ მკურნალობას ასევე აქვს ეკონომიკური მნიშვნელობა, რადგან ამცირებს სამუშაოზე და სკოლაში დაუსწრებლობას. მაგალითად, შეერთებულ შტატებში 1997 წელს ზედა სასუნთქი გზების ინფექციებმა („ბანალური გაცივება“) გამოიწვია 26 მილიონი გაცდენილი სასკოლო დღე, 23 მილიონი გამოტოვებული სამუშაო დღე, 27 მილიონჯერ ექიმთან ვიზიტი და დაახლოებით 2 მილიარდი აშშ დოლარის ხარჯი [11].

ვინაიდან ჰომეოპათიური მკურნალობა თერაპიის ძალიან ინდივიდუალური ფორმაა, შეიძლება არსებობდეს განსხვავებები საბაზისო კრიტერიუმების განაწილებაში ამ კვლევაში გამოკვლეულ ჯგუფებს შორის, რაც ართულებს ამ ორი ჯგუფის შედარების წარმოებას. როზენბაუმმა და რუბინმა [9] და დ’აგოსტინომ [10] შეიმუშავეს მიდრეკილების ქულის მეთოდი ჯგუფებს შორის საბაზისო განსხვავებების შემცირების ან კომპენსაციის მიზნით არარანდომიზებულ კვლევებში. მიუხედავად იმისა, რომ უფრო უახლესი კვლევები Lüdkte et al. [12] და ვებერი და სხვ. [13] წარმოადგენს მოსაზრებას, რომ ამ მეთოდს შეუძლია ურთიერთსაპირისპირო შედეგების მოტანა, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც მკურნალობის ჯგუფები მნიშვნელოვნად განსხვავდება დაავადების დიაგნოზისა და სიმძიმის მიხედვით.

არის თუ არა ყოველდღიური პრაქტიკის პირობებში ჩატარებული კვლევების შედეგები ისეთივე მართებული, როგორც კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების შედეგები, საკამათო საკითხია, რომელმაც ბევრი დისკუსია გამოიწვია. ბენსონისა და ჰარცის მიერ ჩატარებულმა მეტაანალიზმა [14] აღმოაჩინა მნიშვნელოვანი თანხვედრა კლინიკური და პოსტმარკეტინგული მეთვალყურეობის კვლევების შედეგებში, მაგრამ მისი შედეგები მხოლოდ ნაწილობრივ დადასტურდა უფრო ახალი კვლევის შედეგად Deeks et al. [15].

პოსტ-მარკეტინგული ზედამხედველობითი კვლევების შეზღუდული მეცნიერული სანდოობის გათვალისწინებით, მიმდინარე კვლევის შედეგები უამრავ სივრცეს ტოვებს სამედიცინო და მეთოდოლოგიური განხილვისთვის [16]. მიუხედავად ამისა, პოსტმარკეტინგული მეთვალყურეობის კვლევებს შეუფასებელი მნიშვნელობა აქვს თერაპიული მოდელების შესაფასებლად, რომელთა შესწავლა რთულია რანდომიზებულ კვლევებში. გარდა ამისა, ისინი უფრო შესაფერისია ყოველდღიური სამედიცინო პრაქტიკის შესასწავლად პაციენტების პოპულაციაში, რომლებიც არ ექვემდებარება რანდომირებული კვლევების შეზღუდვებს. აღსანიშნავია, რომ მკაცრად განსაზღვრულმა კვლევაში ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმებმა შეიძლება გამოიწვიოს 9-დან 51 პროცენტამდე პაციენტების კვლევიდან ელიმინაცია [19].

მოცემულმა პროსპექტულმა, აქტიურად კონტროლირებადმა კოჰორტულმა კვლევამ შეადარა ჩამოთვლილი ჩვენებისთვის გამოყენებული ორი მედიკამენტის ეფექტურობა და ტოლერანტობა. პაციენტები მკურნალობდნენ ალფა-სიმპატომიმეტური პრეპარატით ქსილომეტაზოლინით ან ბიორეგულაციური კომბინირებული პრეპარატით Euphorbium comp.-ნაზალური სპრეით SN. 739 პაციენტთან ერთად, კვლევა მოიცავდა შემთხვევების საკმარისად დიდ რაოდენობას, რათა მიეღო სარწმუნო მონაცემები ორივე აქტუალური თერაპიის ეფექტურობისა და ტოლერანტობის შესახებ.

ზემოაღნიშნული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები (კლინიკური სიმპტომების ჩათვლით და საჭიროებისამებრ - რინოსკოპია და ულტრაბგერითი გამოკვლევა) მიმართული იყო სამედიცინო პრაქტიკაში რუტინულ პროცედურებზე დაკვირვებისთვის. უპირატესი ჩვენება იყო რინიტი, პაციენტებს აღენიშნებოდათ "ზომიერიდან მძიმე" სიმპტომები,

სამიზნე კრიტერიუმი (კლინიკური სიმპტომი)	ECN ჯგუფი		XYLO ჯგუფია[ა]		A/SD განსხვავება თერაპიებს შორის
	საწყისი A/SD[ბ]	საბოლოო[ბ] A/SD	საწყისი A/SD	საბოლოო A/SD	
სახის ტკივილი/თავის ტკივილი	1.3/1.1	0.1/0.4	1.7/1.0	0.1/0.3	-0.05/0.39
ზეწოლის შეგრძნება	1.5/1.1	0.2/0.5	1.8/1.0	0.1/0.4	-0.07/0.42
ცხვირის შეშუპება	2.3/0.8	0.4/0.7	2.4/0.9	0.2/0.4	-0.21/0.55
რინიტი/ცხვირიდან გამონადენი	2.1/0.9	0.4/0.6	2.2/0.9	0.3/0.5	-0.16/0.55
გემოს/სუნის შეგრძნების დარღვევა	1.2/1.0	0.2/0.5	1.5/1.1	0.1/0.4	-0.02/0.55
სუნთქვის გაძნელება	1.1/1.0	0.1/0.3	1.0/1.0	0.1/0.3	-0.04/0.33
ყურების დახშობა/ყურის ტკივილი	0.8/1.0	0.1/0.4	1.0/1.0	0.1/0.3	+0.01/0.27
ცხვირის ცემინება/ქავილი	0.9/1.0	0.1/0.4	1.1/1.0	0.0/0.2	-0.10/0.32
ზოგადი სისუსტე	1.5/1.1	0.1/0.4	1.8/1.0	0.1/0.4	-0.05/0.39

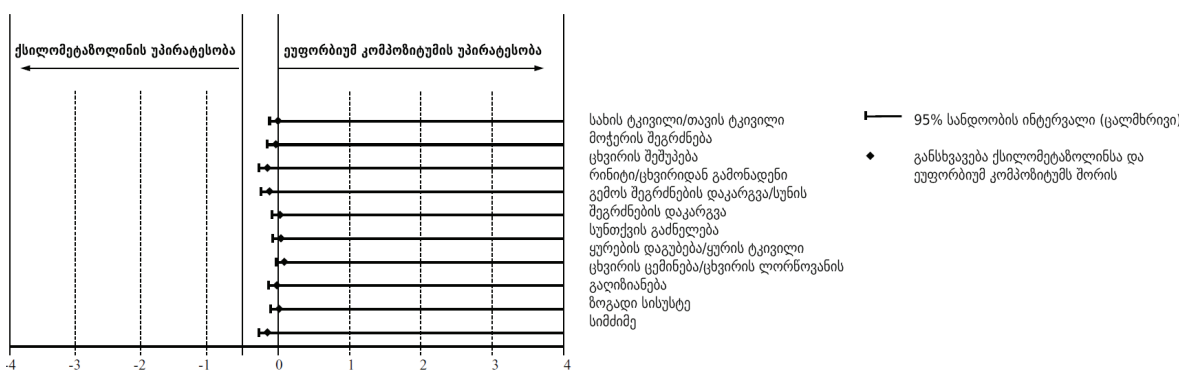
***ეფექტურობის ანალიზში ჩართული პაციენტები;** ბ საბოლოო=გაწერის წინა გამოკვლევა; A = არითმეტიკული საშუალო; ; SD = სტანდარტული გადახრა

ჩანართი 3: შესწავლილი სიმპტომების შემცირების განსხვავებები (0 = სიმპტომების გარეშე, 1 = მსუბუქი, 2 = ზომიერი, 3 = მძიმე). სიმპტომების უფრო მნიშვნელოვანი შემცირება ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის-ნაზალური სპრეი SN-ით; უარყოფითი განსხვავებები მიუთითებს ქსილომეტაზოლინის ჯგუფში სიმპტომების უფრო დიდ შემცირებაზე.

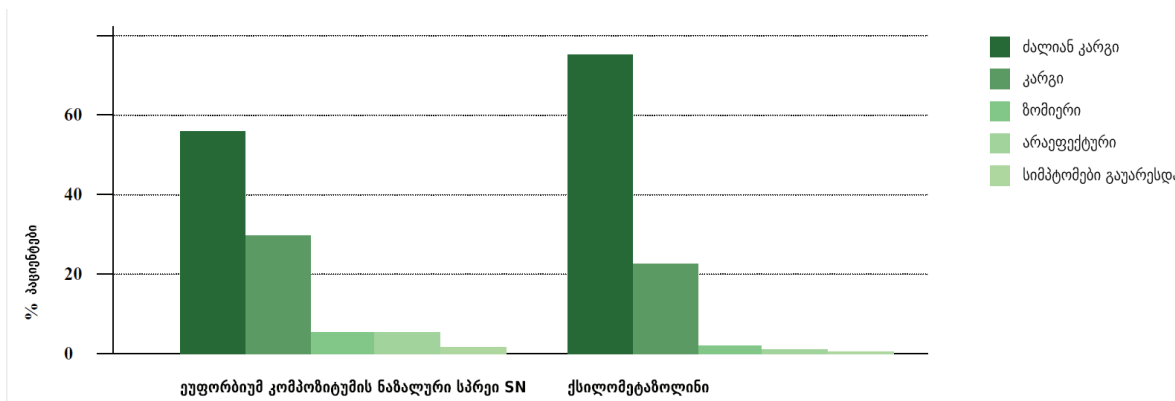
კვლევის დაწყების პერიოდისთვის. თავდაპირველად ყველაზე გამოხატული იყო სიმპტომები „ნაზალური შეშუპება“ და „რინიტი/ცხვირიდან გამონადენი“. მონაცემები მიუთითებს, რომ ყველა სპეციფიკური სიმპტომის ინტენსივობა მნიშვნელოვნად შემცირდა მკურნალობის მსვლელობისას; პაციენტებს თითქმის არ აღენიშნებოდათ სიმპტომები მკურნალობის დასრულების შემდეგ. ორივე ჯგუფის სტატისტიკური შედარება მიუთითებს, რომ თერაპიული მიდგომები იყო ექვივალენტური ყველა გამოკვლეული სიმპტომის მიმართ. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, მკურნალობა კომბინირებული ბიორეგულაციური პრეპარატით ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის.-ნაზალური სპრეი SN-ით იყო ისეთივე ეფექტური, როგორც მკურნალობა ალფა-სიმპატომიმეტური წამლით კერძოდ ქსილომეტაზოლინით.

დაკვირვების მაქსიმალური პერიოდი (ოთხი კვირა) იყო გამიზნულად შერჩეული, რათა მომხდარიყო როგორც მწვავე, ისე ქრონიკული დაავადების შემთხვევების მოხსენება (მაგ. ქრონიკული სინუსიტი). საშუალო დაკვირვების პერიოდი იყო 18.5 ± 6.7 დღე ბიორეგულაციური პრერაპარატისთვის, მაგრამ აღნიშნული პერიოდი მნიშვნელოვნად უფრო მოკლე (16.8 ± 6.1 დღე) ქსილომეტაზოლინისთვის. კვლევის ავტორებს მიაჩნიათ, რომ კვლევის დიზაინი იყო შესაბამისი ამ თერაპიის ეფექტების აღმოსაჩენად და რომ დაფიქსირებული გაუმჯობესებების უმეტესობა არ იყო სპონტანური რემისიის შედეგი. ამ კონტექსტში, მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ რამდენიმე კლინიკურმა კვლევამ დაადასტურა ქსილომეტაზოლინის ეფექტურობა, აღმოჩნდა, რომ მისი ეფექტები იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი და, შესაბამისად, კლინიკურად რელევანტური [2-5]. შუალედური გამოკვლევის დასაწყისში (12.4 ± 4.5 დღის შემდეგ ECN ჯგუფისთვის და 12.2 ± 4.1 დღის შემდეგ XYLO ჯგუფისთვის), ty-ქულის მნიშვნელობები მიუთითებს, რომ სამიზნე პრეპარატის კრიტერიუმების უმეტესობა იყო თანხვედრაშუ ორივე ჯგუფის შემთხვევაში. (გამონაკლისი იყო ცხვირის შეშუპება და დაავადების სიმძიმე; 95% CI -0.63 თითოეულ შემთხვევაში). საბოლოო ჯამში, სპონტანური რემისიის საკითხის გადაწყვეტას სჭირდება სამჯერადი კვლევა, რომელიც მოიცავს პლაცებო კონტროლირებად კვლევასაც.

უმეტეს შემთხვევაში, ორივე სამკურნალო მიდგომის შემთხვევაში გლობალური ტოლერანტობა დადებითად შეფასდა მკურნალობის შუა პერიოდის შემდეგ (18.5 დღე ECN ჯგუფისთვის და 16.8 დღე XYLO ჯგუფისთვის). გრძელვადიანი გამოყენების პერსპექტივიდან საინტერესოა, რომ ეუფორბიუმ კომპოზიუმის ნაზალურმა სპეიმ მიიღო „ძალიან კარგი“ და „კარგი“ შეფასებების უფრო მაღალი პროცენტი



სურათი 2: შესწავლილი სიმპტომების შემცირების განსხვავება თერაპიულ ალტერნატივებს შორის ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის-ნაზალური სპრეი SN და ქსილომეტაზოლინი. (განსხვავებები ცალმხრივი სანდოობის ინტერვალებთან, გადახრის ქულების და საწყისი მნიშვნელობების მიხედვით; პაციენტები ჩართული ეფექტურობის ანალიზში).



სურათი 3: მიღწეული თერაპიული შედეგების ზოგადი რეიტინგი (ECN ჯგუფი: n = 252; XYLO ჯგუფი: n = 250; პაციენტები ჩართული ეფექტურობის ანალიზში).

და რომ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება სამკურნალო ჯგუფებს შორის დადასტურდა მის სასარგებლოდ. მიუხედავად იმისა, რომ ამ კვლევის მონაცემები მიუთითებს, რომ ორივე თერაპიული მიდგომის ეფექტურობის პროფილები არსებითად შედარებადია, ძირითადი თერაპიული მოდელები განსხვავებულია. როგორც ვაზოკონსტრიქტორი, ქსილომეტაზოლინი იწვევს დროებით სიმპტომურ შემსუბუქებას. ამის საპირისპიროდ, ეუფორბიუმ კომპოზიტუმის ეფექტურობა ეფუძნება დაავადების პროცესის სრულ დასრულებას. ბოლო კვლევები აჩვენებს, რომ ამ ბიორეგულაციური კომბინაციის ცალკეულ კომპონენტებს აქვთ ფართო ანტივირუსული და იმუნომოდულატორული ეფექტი [7, 20-22]. გარდა იმისა, რომ ისინი ეფექტურად ამცირებენ პაციენტის სუბიექტურ სიმპტომებს, როგორც ეს დადასტურებულია ამჟამინდელი კვლევით, ეს კომპონენტები ასევე ებრძვიან დაავადების გამომწვევ მიზეზს მოხსნის ეფექტის (მედიკამენტური რინიტის) ან შეჩვევის რისკის განვითარების გარეშე.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2022;12:24-31

ადამიანის Y ქრომოსომა სრულად გაშიფრეს

შარშან მეცნიერებმა ადამიანის გენომის ყველაზე სრულყოფილი მიმდევრობა წარმოადგინეს ისტორიაში; მაგრამ მას ერთი მცირე ნაწილი აკლდა: Y ქრომოსომა. როგორც იქნა, ადამიანის ქრომოსომის ოჯახის ეს ყველაზე პატარა წევრი ახლა საბოლოოდ გაიშიფრა (სეკვენირება), რითაც შეივსო ფაზლი, რომლის აწყობასაც ოცდაათი წელიწადი დასჭირდა. შედეგად მიიღეს ადამიანის ყოვლისმომცველი გენომი, ისეთი, რომელიც ახლა უკვე შეიძლება შეიცავდეს საიდუმლოებს მამაკაცის ნაყოფიერების შესახებ.

აშშ-ის ადამიანის გენომის კვლევის ეროვნული ინსტიტუტის გენეტიკოს არანგ რის ხელმძღვანელობით, კონსორციუმმა, სახელად Telomere-to-Telomere, სეკვენირების მოწინავე ტექნოლოგია და ახლახან შექმნილი ბიოსაინფორმაციო ალგორითმები გამოიყენა დნმ-ის გრძელი მონაკვეთების ერთმანეთთან მიბმისთვის, რითაც საბოლოოდ, მთლიანად გაშიფრეს Y ქრომოსომა. „ვიცოდით, რომ ამ დრომდე არასრულყოფილი სურათი გვქონდა“, — ამბობს ჯონ-ჰოპკინსის უნივერსიტეტის გამოთვლითი ბიოლოგი რაჯივ მაკკოლი. აქამდე, Y ქრომოსომის სქემას ფუძეების ნახევარზე მეტი აკლდა.

ასეთი ნაპრალები, რომელთაგან ბევრი მოიცავდა სპერმის წარმოებასთან დაკავშირებულ გენებს,განაპირობებდა არასწორ დასკვნებს სხვა კვლევებში. მაგალითად, ადამიანის ზოგიერთი იქამდე უცნობი Y მიმდევრობა შეცდომით მიიჩნიეს ბაქტერიული დნმ-ის დამაბინძურებელ ნიმუშად.

„თუმცა, პირველად ისტორიაში, ახლა უკვე შეგვიძლია მთლიანი გენომი ვიხილოთ, თავიდან ბოლომდე“, — ამბობს მაკკოი.

ჯგუფმა დნმ-ის მიმდევრობა 30 მილიონზე მეტი „ასოთი“ ამოავსო, რათა Y ქრომოსომა მთლიანად აეწყო: ჯამში 62 460 029 ფუძე. ასევე შეასწორეს წარსულში სეკვენირებულ სექციებში არსებული მრავალი შეცდომა და აღმოაჩინეს 41 ახალი, ცილის დამშიფრავი გენი.

„უდიდესი სიურპრიზი იყო, თუ რამდენად ორგანიზებულია განმეორებები. ქრომოსომების თითქმის ნახევარი ორი სპეციფიკური, განმეორებადი მიმდევრობის, სახელად თანამგზავრი დნმ-ისგან ალტერნატიული ბლოკებისგან შედგება. წარმოქმნის უმშვენიერეს, დალიანდაგებული საბნის მსგავს მახასიათებელს“, — ამბობს აშშ-ის ადამიანის გენომის კვლევის ეროვნული ინსტიტუტის კომპიუტერული მეცნიერი ადამ ფილიპი.

მეორე კვლევაში, რომელსაც ჯეკსონის ლაბორატორიის გენეტიკოსი ფილ ჰალასტი ხელმძღვანელობდა, მკვლევრებმა ერთი ნაბიჯით წინ წაიწიეს, reference sequence მონაცემთა ბაზის გამოყენებით, 43 მამაკაცი ინდივიდის Y ქრომოსომები ააწყეს; მამაკაცთა ნახევარი აფრიკული წარმომავლობის იყო.

ერთობლივად, ეს წყებები მოიცავდა ადამიანის ევოლუციის 183 000 წელიწადს და გამოავლინა რამდენიმე საოცარი ვარიაცია Y ქრომოსომაში.

ერთი ის, რომ Y ქრომოსომები ძლიერ განსხვავდებოდა ზომებში, რაც მერყეობდა 45,2 მილიონიდან 84,9 მილიონ ფუძის წყვილამდე სიგრძეში.

ასევე დაფიქსირდა უცნაური სტრუქტურული განსხვავებები: გენების ზუსტი თანმიმდევრობები შენარჩუნებული იყო, მაგრამ ხანდახან, ამოყირავებული იყო დნმ-ის დიდი სექციები, რომლებიც Y ქრომოსომის გასწვრივ საპირისპირო მხარეს იყო მიმართული. „როდესაც ხედავ ვარიაციას, რომელიც იქამდე არ გენახა, ყოველთვის გაქვს იმედი, რომ ეს გენომური ვარიანტები მნიშვნელოვანი იქნება ადამიანის ჯანმრთელობის შესასწავლად“, — ამბობს ფილიპი.

ბოლო პერიოდში გაირკვა, რომ Y ქრომოსომაში არსებული გენები ჩართულია მამაკაცებში გავრცელებული კიბოების აგრესიულ ფორმებში; დადგინდა ისიც, რომ Y ქრომოსომის დაკარგვა ხელს უწყობს შარდის ბუშტის კიბოს განვითარებას.

პერსონალიზებული მედიცინის ახალი ერა ნიშნავს იმას, რომ თუ სეკვენირების ტექნოლოგიების წინსვლა გაგრძელდა, საშუალება გვექნება, რომ იაფად გაიშიფროს არა მხოლოდ შერჩეული სექციების, არამედ მთლიანი გენომის თანმიმდევრობა.

აუტოფაგია და ფილტვის დაავადება

ში-ქსია ლიაო,
ჟუნვის სამედიცინო კოლეჯის შვილობილი საავადმყოფო, რესპირატორული მედიცინის დეპარტამენტი, გუანჯოუ, ჩინეთი;

პენგ-პენგ სუნი,
ჟუნვის სამედიცინო კოლეჯის შვილობილი საავადმყოფო, ოსტეოპათიის დეპარტამენტი, გუანჯოუ, ჩინეთი;

იან-ჰუი გუ,
ჟუნვის სამედიცინო კოლეჯის შვილობილი საავადმყოფო, რესპირატორული მედიცინის დეპარტამენტი, გუანჯოუ, ჩინეთი;

ქსი-მინ რაო,
ჟუნვის სამედიცინო კოლეჯის შვილობილი საავადმყოფო, რესპირატორული მედიცინის დეპარტამენტი, გუანჯოუ, ჩინეთი;

Shi-xia Liao, Peng-peng Sun, Yan-hui Gu, Xi-min Rao

აბსტრაქტი

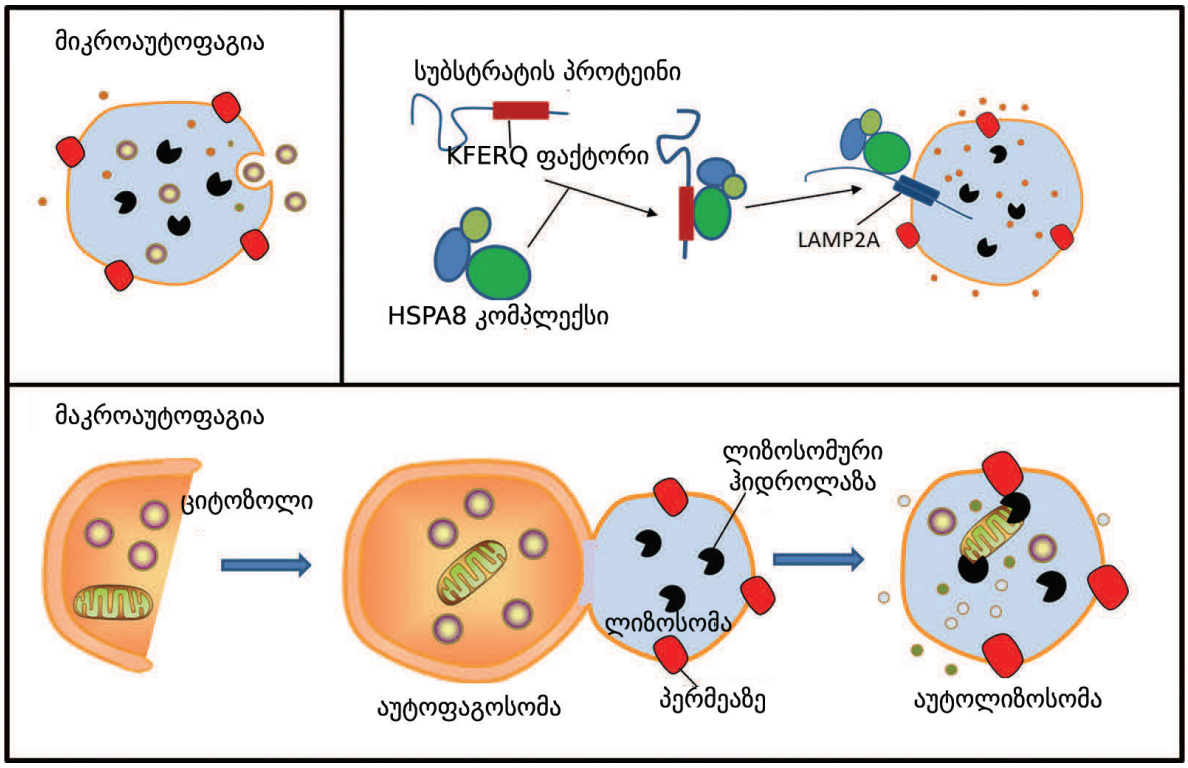
აუტოფაგია არის უჯრედების თვითგანახლების პროცესი, რომელიც დამოკიდებულია ციტოპლაზმური ცილების ან ლიზოსომების ორგანელების დეგრადაციაზე. მრავალი დაავადება, როგორიცაა მეტაბოლური დაავადებები, კიბო, ნეიროდეგენერაციული დაავადებები და ფილტვების დაავადებები, დადასტურებულია, რომ ასოცირდება აუტოფაგიის მომატებულ ან დაქვეითებულ დონესთან. ამჟამად, კვლევებმა აჩვენა, რომ აუტოფაგია მონაწილეობს ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD), ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის, ფილტვის ჰიპერტენზიის, ფილტვის მწვავე დაზიანების, ფილტვის კიბოს და ფილტვის სხვა დაავადებების რეგულაციაში. უახლესი ლიტერატურის გამოყენებით შემუშავებული ეს მიმოხილვა მიზნად ისახავს ფილტვის დაავადების მექანიზმების გარკვევას, რათა განისაზღვროს ფიტვის დაავადებების მკურნალობის თანამედროვე მიდგომები.
საკვანძო სიტყვები: ფილტვის მწვავე დაზიანება, აუტოფაგია, იდიოპათიური ფილტვის ფიბროზი, ფილტვის ინფექციური დაავადება, ფილტვის კიბო, ფილტვის არტერიის ჰიპერტენზია, ფილტვის დაავადება

შესავალი

აუტოფაგია, უჯრედის სიკვდილის ერთ-ერთი სახეობა, ბოლო წლებში სულ უფრო მეტ ყურადღებას და დისკუსიას იპყრობს. იაპონელმა მოლეკულურმა და უჯრედულმა ბიოლოგმა იოშინორი ოჰსუმმა, რომელმაც ნობელის პრემია მოიპოვა ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში, განმარტა აუტოფაგიის პროცესის ძირითადი პრინციპი: აუტოფაგია არის უჯრედებიდან „ნარჩენების“ მოცილების გასაღები, უჯრედების არანორმალური სიკვდილის პრევენცია და უჯრედების ნორმალური ფუნქციების შენარჩუნება. ეს არის მექანიზმი, რომელიც ეყრდნობა ლიზოსომებს საკუთარი ორგანელების ან ცილების დეგრადაციას უჯრედების თვითდასაცავად და თვითგანახლებისთვის. მზარდმა კვლევებმა აჩვენა, რომ აუტოფაგია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედშიდა გარემოს სტაბილურობის შენარჩუნებაში და მონაწილეობს უჯრედულ მექანიზმებში. პირიქით, ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ აუტოფაგია მონაწილეობს მრავალი დაავადების პათოგენეზში, როგორიცაა კიბო და ანთებითი დარღვევები. აუტოფაგიის პროცესი მოითხოვს აუტოფაგიასთან დაკავშირებული ათობით გენის მონაწილეობას. ეს ძირითადი ცილები შუამავლობენ აუტოფაგიის პროცესს სხვადასხვა ცილის კომპლექსების მეშვეობით. თუმცა, როგორ მონაწილეობს აუტოფაგია სხვადასხვა დაავადების პათოგენეზში, გაურკვეველია. დაავადების პათოგენეზი შეიძლება მოიცავდეს აუტოფაგიასთან დაკავშირებული გენების რეგულირებას, მონათესავე ცილების გააქტიურებას, დადებით და უარყოფით რეგულაციას. როგორც კი აუტოფაგია დისფუნქციური ხდება, დაავადება ვითარდება.

აუტოფაგიის ტიპები

აუტოფაგია არის ევოლუციურად შენახული, ლიზოსომზე დამოკიდებული, სუბუჯრედული დეგრადაციის გზა, რომელიც შეიძლება დაიყოს სამ ტიპად ლიზოსომაში სუბსტრატის შეღწევის სხვადასხვა გზების მიხედვით: მაკროავტოფაგია, მიკროავტოფაგია და ჩაპერონის მედიატორობით გამოწვეული აუტოფაგია (CMA). აუტოფაგია ძირითადად ფოკუსირებულია მაკროავტოფაგიაზე და მაკროავტოფაგიის მექანიზმი ასევე ყველაზე კარგად



სურათი 1. სამი სახის აუტოფაგია ძუძუმწოვრების უჯრედებში. მაკროაუტოფაგია ეყრდნობა ციტოზოლური ორმემბრანიანი ვეზიკულების, აუტოფაგოსომების ფორმირებას, რათა მოხდეს ნარჩენების სეკვესტრირება და ტრანსპორტირება ლიზოსომაში. ჩაპერონის მედიატორობით ხდება ცალკეულ დაშლილი ცილების პირდაპირ ლიზოსომურ მემბრანაზე გადატანა. მიკროაუტოფაგია გულისხმობს ნარჩენების პირდაპირ მიღებას ლიზოსომური მემბრანის ინვაგინაციის გზით. სამივე ტიპის აუტოფაგია იწვევს ნარჩენების დეგრადაციას და დაშლის პროდუქტების უკან ციტოზოლში განთავისუფლებას უჯრედის მიერ ხელახლა გამოსაყენებლად

არის განსაზღვრული. მაკროავტოფაგია ხშირად განისაზღვრება, როგორც უჯრედის აუტოფაგია ვიწრო გაგებით და მოიცავს დაწყების, გაფართოების, დახურვის და დეგრადაციის პროცესებს. აუტოფაგოსომების ბიოგენეზში კრიტიკული მოვლენაა ციტოპლაზმაში მცირე მემბრანული ბუშტუკის, სახელად ფაგოფორის, ნუკლეაცია. ნუკლეაციის შემდეგ, ფაგოფორი წაგრძელებულია ორივე ბოლოში და ქმნის თასის ფორმის სტრუქტურას, რომელიც აკავებს ციტოპლაზმის ნაწილს. როგორც კი ფაგოფორის ორი ბოლო ერთმანეთს ხვდება, მემბრანები იკეტება აუტოფაგოსომების დახურვისა და ციტოპლაზმური ნარჩენების სეკვესტრისთვის. მიკროავტოფაგია არის უჯრედული ნარჩენების ტრანსპორტირების ფორმა, რომელიც უშუალოდ ახდენს ტვირთის ინტერნალიზებას ლიზოსომებში მემბრანულ მემბრანებში პირდაპირი ინვაგინაციით. მსგავსი პროცესი ასევე შეიძლება მოხდეს გვიანი ენდოსომების ზედაპირის გასწვრივ, რაც იწვევს მულტივეზიკულური სხეულების (MVBs) წარმოქმნას. შემდეგ MVB-ები ერწყმის ლიზოსომებს ნარჩენების დეგრადაციისთვის. აუტოფაგიის ამ უკანასკნელ ფორმას ეწოდება ენდოსომური მიკროავტოფაგია.5,6 CMA აწვდის ცალკეულ სუბსტრატებს პირდაპირ ლიზოსომურ სანათურში. CMA ჯერჯერობით აღწერილია მხოლოდ ძუძუმწოვრების უჯრედებში.7,8

მიუხედავად იმისა, რომ სამი სახის აუტოფაგია ხდება სხვადასხვა გზით, ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედების გარე სტიმულებზე რეაგირების პროცესებში და დაზიანებული ნივთიერებების მოცილებაში. ზემოაღნიშნულ პროცესებში ათობით ცილა იქმნება აუტოფაგიასთან დაკავშირებული გენებით (ATG), რომელთა პროდუქტები შუამავლობენ აუტოფაგიას სხვადასხვა ცილის კომპლექსების წარმოქმნით (ფიგურა 1).

აუტოფაგიის მოლეკულური ბიოლოგიური მექანიზმი

1990-იანი წლების დასაწყისში იოშინორი ოჰსუმის გუნდმა აღმოაჩინა აუტოფაგიის პროცესი საფუარში და დაადგინა აუტოფაგიაში ჩართული ძირითადი გენების უმეტესობა. ერთმანეთთან კონსულტაციის შემდეგ, 2003 წელს, სხვადასხვა კვლევითმა ჯგუფმა გააერთიანა აუტოფაგიაში ჩართული გენები კატეგორიაში, რომელიც ცნობილია როგორც ATG. ამჟამად იდენტიფიცირებულია 40 ძირითადი ATG. აუტოფაგიის მოლეკულური ძირითადი მექანიზმი რეგულირდება პროტეინებით, რომლებიც კოდირებულია დაახლოებით 18 ძირითადი გენით,9-11 და შეიძლება შეჯამდეს შემდეგნაირად: ავტოფაგიასთან დაკავშირებული პროტეინი 1/ Unc-51-ის მსგავსი კინაზა 1 კომპლექსი (Atg1/ULK1 კომპლექსი), მათ შორის Atg1, Atg13, Atg11, Atg17, Atg29 და Atg31, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს აუტოფაგიის დაწყებაში; აუტოფაგიაში ასევე მონაწილეობენ Atg9 და Atg2- Atg18 კომპლექსების შემცველი ვეზიკულები. Atg9-გამომსახველ ვეზიკულები ცირკულირებენ ორშრიანი მემბრანასა

და ციტოპლაზმაში, შედიან რეაქციაში Atg17 ან Atg11 კომპლექებთან ვეზიკულების ლოკალიზაციისთვის პრეავტოფაგოსომურ სტრუქტურაში (PAS) და Atg2- Atg18 კომპლექსზე, რათა გამოყონ PAS; ფოსფატიდილინოზიტოლის 3-კინაზას (PI3K) კომპლექსები, მათ შორის ვაკუოლური პროტეინის დახარისხებასთან ასოცირებული პროტეინი (Vps)34, Vps15, Atg6/Beclin-1, Atg14 და Atg38, ისინი უკავშირდებიან მემბრანას და აკატალიზებენ ფოსფატიდილინოსიტოლის (3PI) ტოტოდილინოსიტოლის გარდაქმნას. ფოსფატი (PI3P) აკავშირებს PI3P-ს; აღწერილია უბიკიტინის ორი სისტემა, ერთი Atg8/Autophagy მარკერის მსუბუქი ჯაჭვის 3 (LC3), Atg4, Atg3, Atg7 და მეორე მათ შორის Atg12, Atg7, Atg5, Atg10 და Atg16 ჩათვლით. Beclin-1 (Atg6) პირველად აღმოჩნდა, რომ არის მნიშვნელოვანი მარეგულირებელი ფაქტორი აუტოფაგიის პროცესში, ხოლო LC3 (Atg8) დონე პირდაპირპროპორციულია აუტოფაგიის ვეზიკულების რაოდენობასთან. ეს ორი ცილა არის ყველაზე ხშირად გამოყენებული აუტოფაგიის მარკერები.

ბოლო წლების განმავლობაში, მკვლევარებმა აღმოაჩინეს ახალი ტიპის გენდამოკიდებული აუტოფაგია, რომელიც რეგულირდება Na+, K+ ATPase და არააპოპტოზური უჯრედების სიკვდილით, რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს აუტოფაგიის გამომწვევი პეპტიდებით (Tat-Beclin1), რომელიც ხასიათდება ენდოპლაზმური რეტიკულუმის გაქრობით და ბირთვული სივრცის ფოკალური შეშუპებით. Tat-Beclin1 ზრდის აუტოფაგიის დონეს შესაბამისი მექანიზმის მეშვეობით, რომელიც, სავარაუდოდ, გულისხმობს Beclin1/ GAPR-1 შებოჭვის დარღვევას გოლჯის კომპლექსში.12

აუტოფაგია და ფილტვის დაავადებები

ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD) არის გავრცელებული, პრევენციული და განკურნებადი დაავადება. COPD გამოწვეულია ტოქსიკური ნაწილაკების ან გაზების მნიშვნელოვანი ზემოქმედებით, რომლებიც იწვევენ სასუნთქი გზების ან ალვეოლურ ანომალიებს და, როგორც წესი, ვლინდება მუდმივი რესპირატორული სიმპტომებით და ჰაერის ნაკადის შეზღუდვით16. COPD-ის პათოგენეზში არსებული მექანიზმები ბოლომდე არ არის გარკვეული, მაგრამ ექსპერიმენტების მზარდმა რაოდენობამ აჩვენა, რომ აუტოფაგია შესაძლოა ჩართული იყოს COPD-ის პათოგენეზში.

კლინიკურ კვლევებში ჩენმა და კოლეგებმა აღმოაჩინეს ზოგადი აუტოფაგიის მარკერების (LC3-II, მიკროტუბულებთან დაკავშირებული პროტეინ-1 მსუბუქი ჯაჭვი-3B, Atg4, Atg5/12, Atg7) მატება COPD ფილტვის ქსოვილში, დაქვეითებული ჰისტონ დეაცეტილაზა (HDAC) აქტივობა CSE-ის შედეგად, რის შედეგადაც გაიზარდა ადრეული ზრდის პასუხი-1 (Egr1) და E2F ფაქტორების დაკავშირება LC3B პრომოტორთან აუტოფაგიის გენზე და გაიზარდა LC3B ექსპრესია. აუტოფაგიის დათრგუნვა LC3B-ით იცავდა ეპითელურ უჯრედებს CSE ინდუცირებული აპოპტოზისგან17. COPD-ით და ჯანმრთელი პაციენტების აუტოფაგიის დონეების შედარების გზით პერიფერიულ სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში (PBMCs) Wu-მ და კოლეგებმა დაადგინეს, რომ აუტოფაგიის დონეები (LC3II/ I და beclin-1 დონეები) PBMC-ებში COPD-ის მქონე პაციენტებში იყო გაზრდილი. აღნიშნული უარყოფითად იყო დაკავშირებული პროგნოზირებულ FEV1-თან და დადებითად კორელაციაში იყო პრო-ანთებითი ციტოკინების მოცირკულირე დონეებთან (IL-6, IL-8 და TNF-α). გარდა ამისა, პუიგ-ვილანოვას სამუშაო ჯგუფმა აჩვენა, რომ აუტოფაგიის მარკერების დონეები, მათ შორის ულტრასტრუქტურული აუტოფაგოსომების რაოდენობა, გაიზარდა COPD-ის კახექსიური პაციენტების კუნთებში19. ეს კვლევები ვარაუდობს, რომ აუტოფაგია მნიშვნელოვანი მაჩვენებელია COPD-ის დაწყებისა და სიმძიმის შესაფასებლად; იგივე დასკვნა დადასტურდა ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში. ზენგმა აღმოაჩინა, რომ თაგვების ფილტვის ქსოვილში, COPD მოდელის ჯგუფში აუტოფაგიის დონე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში, და მიკრორნმ-21 ამძიმებდა COPD-ს ბრონქების ეპითელური უჯრედების აუტოფაგიისა და აპოპტოზის ხელშეწყობის გზით. გაზრდილი აუტოფაგოსომების რაოდენობა და აუტოფაგიის პროტეინების (LC3B) გაზრდილი ექსპრესია დაფიქსირდა თაგვების ფილტვის ქსოვილში, რომლებიც ქრონიკულად ექვემდებარებოდნენ CSE-ს ჯანმრთელ თაგვებთან შედარებით და LC3B-/- თაგვებს ჰქონდათ მნიშვნელოვნად შემცირებული აპოპტოზის დონე ფილტვებში CSE ექსპოზიციის შემდეგ. მოცემული აჩვენებდა წინააღმდეგობას CSE-ით გამოწვეული საჰაერო სივრცის გაფართოების მიმართ21. ავტოფაგიის დეფიციტი Becn1 -/- თაგვები იყვნენ რეზისტენტული სასუნთქ გზებში სუბქრონიკული CSE ექსპოზიციის შემდეგ. შეიძლება გავლენა იქონიოს სასუნთქი გზებიდან პათოგენების მოცილებაზე, რამაც გამოიწვია განმეორებითი რესპირატორული ინფექციები. გარდა ამისა, ბოლო კვლევებმა აჩვენა აუტოფაგიის გადამწყვეტი როლი ანთებითი აქტივაციის რეგულირებაში და პრო-ანთებითი ციტოკინების გამოთავისუფლებაში, როგორიცაა IL-1□, რომელიც ხელს უწყობს ჰიპერანთებითი რეაქციების დაწყებას COPD-ში24-27. უფრო მეტიც, Xiao-Xi-მ და კოლეგებმა დაადგინეს, რომ CSE ხელს უწყობს COPD-ის პათოგენეზს (გამოწვეული ნეიტროფილების სიკვდილი და ელასტაზას გამოთავისუფლება), ნაწილობრივ ნეიტროფილებში PAFR-დამოკიდებული აუტოფაგიური სიკვდილის ინდუცირებით28. ეს დასკვნები ვარაუდობს, რომ აუტოფაგია ემსახურება სხვადასხვა ფუნქციებს COPD-ის პროგრესირების პათოგენეზში. პათოლოგიურად, COPD ხასიათდება ძირითადად სასუნთქი გზების ანთებით, ალვეოლური დესტრუქციით და უჯრედების აპოპტოზით, ხოლო აუტოზის საბოლოო პროცესი არის აპოპტოზი. მაშასადამე, გასარკვევია, არის თუ არა COPD-ის პათოგენეზი აუტოზის გზის შედეგი. თუ როგორ მონაწილეობს აუტოფაგია COPD-

ის პათოგენეზში, გაურკვეველი რჩება. შემდგომი კვლევები საჭირო იქნება აუტოფაგიის როლის გაგების გასაუმჯობესებლად COPD-ის პათოგენეზში.

დასკვნა

დასკვნის სახით, აუტოფაგია არის უჯრედული პროცესი, რომელიც შენარჩუნებულია ევოლუციის განმავლობაში და სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს აქვთ აუტოფაგიის რეგულირების უნიკალური მექანიზმები. მიუხედავად იმისა, რომ ადამიანებში აუტოფაგიის შესახებ პრეოკულარული კვლევები სულ უფრო და უფრო პროგრესირებს, ისინი მაინც შემოიფარგლება უჯრედულ დონეზე. აუტოფაგიის პათოგენეზი ფილტვის დაავადების დროს გაურკვეველი რჩება. აუტოფაგიის დადებითი ეფექტის გამოყენებისა და მავნე ზემოქმედების თავიდან აცილების ან შემცირების მეთოდებს ჯერ კიდევ სჭირდება შემდგომი შესწავლა. აღნიშნული პროცესის ლაბორატორიიდან კლინიკურ პრაქტიკაზე გადატანა ჯერ კიდევ შორეული პერსპეტივა რჩება.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Ther Adv Respir Dis 2019, Vol. 13: 1–13 DOI: 10.1177/ 1753466619890538 © The Author(s), 2019.

მომავლის მედიცინა შეიძლება სიცოცხლის ხელოვნურ, უმცირეს ფორმებს დაეფუძნოს

მომავალში, ერთ მშვენიერ დღეს, ავად ყოფნისას მედიკამენტების გადაყლაპვის ნაცვლად, შეიძლება სიცოცხლის ხელოვნური ფორმა გადაყლაპოთ, რომელიც ორგანიზმში თავის საქმეს შეასრულებს, დაავადებას გააანალიზებს ან სრულიად მოსპობს. ეს ყველაფერი თითქოს სამეცნიერო ფანტასტიკის ფილმს ჰგავს, მაგრამ სამხრეთ დანიისა და აშშ-ის კენტის სახელმწიფო უნივერსიტეტების მკვლევრები დეტალურად აღწერენ, როგორ შეიძლება სპეციალურად შექმნილი, დნმ-ისა და ცილის ჰიბრიდული მოლეკულები თანდათან იქცეს ამ ხელოვნური სიცოცხლის ფორმების ბაზისად.

იდეა იმაში მდგომარეობს, რომ ინჟინერიით გამოყვანილ ციცქნა ბიორობოტები შეიძლება ისე დაიშიფროს, რომ მიზანში ამოიღონ ჯანმრთელობის კონკრეტული პრობლემები, იქნება ეს კონკრეტული სახის პრეპარატების მიწოდება თუ იმუნური სისტემის მოპასუხე გარკვეული უჯრედების სტიმულირება. „ბუნებაში, უმეტეს ორგანიზმს ბუნებრივი მტრები ჰყავს, მაგრამ ზოგს არა. მაგალითად, დაავადების გამომწვევ ზოგიერთ ვირუსს ბუნებრივი მტერი არ ჰყავს. ლოგიკური ნაბიჯი იქნებოდა, სიცოცხლის ხელოვნური ფორმის შექმნა, რომელიც მათი მტერი გახდებოდა“, — ამბობს სამხრეთ დანიის უნივერსიტეტის ბიოტექნოლოგი ჩენგუანგ ლუ.

მკვლევრები ამ ხელოვნური „მოკავშირეების“ შექმნას ინჟინერიული ვირუსების, ბაქტერიებისა და უჯრედების სახით განიხილავენ. სიცოცხლის ამ ხელოვნურ ფორმებამდე ჯერ გარკვეული დრო გვაშორებს, მაგრამ წარსულში მკვლევრებმა შექმნეს ე. წ. პეპტიდ-დნმ-ის კავშირი: მოლეკულა, რომელიც აერთიანებს დნმ-ს და პეპტიდებს (ამინომჟავების ჯაჭვი, რომელიც ცილებს წარმოქმნის).

დნმ მოლეკულის კოდირების გზის ზუსტ კონტროლს გვთავაზობს, მაგრამ შეზღუდულია იმ რეაქციების თვალსაზრისით, რომელთა ხელშეწყობაც მას შეუძლია; ხოლო პეპტიდები უზრუნველყოფენ მათი ქიმიური გარემოს მანიპულირების მრავალფეროვნებას. როგორც მკვლევართა ჯგუფი აცხადებს, სიცოცხლის ხელოვნური ფორმის შექმნის გარდა, ჰიბრიდული მოლეკულების გამოყენება მეცნიერებს ასევე შეუძლიათ ვირუსული ვაქცინების ბაზისად, რაც ინფექციასთან ბრძოლის ინდივიდუალურ გზას გვთავაზობს.

„ხელოვნური ვირუსული ვაქცინა შეიძლება დაახლოებით 10 წელიწადში გამოჩნდეს. თუმცა, იმ ცოდნით, რაც გვაქვს, მომავალში ხელოვნური უჯრედული ორგანიზმების შექმნაც უნდა იყოს შესაძლებელი“, — ამბობს ლუ. მეცნიერები სულ უფრო აუმჯობესებენ დნმ-ის რედაქტირების მეთოდებს და ამავე დროს, პროგრესი აქვთ მათი და პეპტიდების კომბინირებაში, რათა შექმნან ნანოსტრუქტურები, რომლებსაც მაგალითად, კიბოს მკურნალობაში გამოიყენებენ.

ასეთი ჰიბრიდი მოლეკულები მეცნიერებმა უკვე გამოიყენეს ნანომანქანების შესაქმნელად, რომლებსაც უჯრედის მემბრანაში არხების გახსნა შეუძლიათ. ამის გამოყენება ასევე შესაძლებელია იმუნური სისტემის მიზანმიმართული რეაგირებისთვის, ანდაც ორგანიზმში მიმდინარე რაიმე პროცესის დიაგნოსტიკისთვის. ამ მიმართულებით კვლევები ჯერ ძალიან ადრეულ ეტაპზეა, რადგან თავად ეს დარგი სულ რაღაც გასულ ათწლეულში გამოჩნდა, მაგრამ ფაქტი, რომ შეგიძლია შექმნა ინჟინერიული მოლეკულები, რომლებიც ძლიერ მორგებადი და ძალიან ზუსტად კონტროლირებადია, შესაძლებლობათა სრულიად ახალ სამყაროს ხსნის.

აპოპტოზი ფილტვებში: მისი ინდუქცია, კლირენსი და გამოვლენა

პ.მ. ჰენსონი,
კოლორადოს უნივერსიტეტის მედიცინისა და პათოლოგიის დეპარტამენტი, კრიტიკული მედიცინის განყოფილება, დენვერი, კოლორადო;

რ.მ. ტუდერი,
კოლორადოს უნივერსიტეტის მედიცინისა და პათოლოგიის დეპარტამენტი, კრიტიკული მედიცინის განყოფილება, დენვერი, კოლორადო;

P. M. Henson, R. M. Tuder

აბსტრაქტი

აპოპტოზს და უჯრედების დაპროგრამებული სიკვდილის სხვა ფორმებს მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს ფილტვებში პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების გაშვებაში. ამ მოკლე მიმოხილვაში განვიხილავთ აპოპტოზური პროცესის დადგენის მნიშვნელობას. ბალანსი აპოპტოზის ინდუქციასა და ასეთი უჯრედების ჩვეულებრივ მაღალეფექტურ კლირენსს შორის გვიჩვენებს, რომ ეს არის ძალიან დინამიური პროცესები. იმის გამო, რომ ფილტვის სხვა უჯრედების მიერ აპოპტოზური უჯრედების ამოცნობას აქვს დამატებითი მოქმედება ანთებაზე, იმუნიტეტზე და ქსოვილის აღდგენაზე, აპოპტოზურ უჯრედებსაც აქვთ გავლენა ქსოვილების ლოკალურ ფიზიოლოგიურ პროცესებზე. ამ მოკლე მიმოხილვაში, ჩვენ განვიხილავთ აპოპტოზს მისი პოტენციური როლის კონტექსტში, კერძოდ მის მნიშვნელობას ჯანმრთელობის ხელშეწყობაში და დაავადების განვითარებაში. გამოვყოფთ მეთოდებს, მისი გამოვლენისთვის. ფილტვების დაავადებების უმეტესობა ამა თუ იმ ფორმით დაკავშირებულია აპოპტოზური უჯრედების არსებობასთან.

აპოპტოზური უჯრედები, როგორც წესი, მოცილებულია ქსოვილებიდან მაღალეფექტური ამოცნობისა და ფაგოციტური კლირენსის მექანიზმებით ფაგოციტების, მაკროფაგების და დენდრიტული უჯრედების ან ეპითელური უჯრედების, გლუვი კუნთების უჯრედების და ფიბრობლასტების მეშვეობით. ამ პროცესს ეწოდება ეფეროციტოზი (6, 23). აპოპტოზური უჯრედების ამოცნობა და შთანთქმა ასევე ახდენს ადგილობრივი ანთებითი და იმუნოლოგიური რეაქციების მოდულაციას და შესაბამისად, ხელს უწყობს ნორმალური უჯრედებით ქსოვილების შევსებას და მისი სტრუქტურის აღდგენას ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად (22). რომელიმე ამ პასუხის შეფერხებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ქსოვილების ჰომეოსტაზის დარღვევას, ანთების გაძლიერებას, ფიბროზს ან აუტოიმუნური პროცესის ჩამოყალიბებასაც კი.

დაპროგრამებული უჯრედული სიკვდილი, აპოპტოზი და ნეკროზი

დაპროგრამებული უჯრედული სიკვდილი (PCD), რომლის ერთ-ერთი გამოვლინებაა აპოპტოზი, არის არასასურველი ან დაზიანებული უჯრედების მოშორების მექანიზმი ნორმალური ქსოვილის ჰომეოსტას შენარჩუნების მიზნით. შესაბამისად, ის განსაკუთრებით ვლინდება ქსოვილის რემოდელირების, ანთების და ქსოვილის დაზიანების დროს. სინამდვილეში, PCD ხდება მუდმივად ძუძუმწოვრების სხეულის უმეტეს ნაწილში. ტერმინი აპოპტოზი პირველად დაფიქსირდა 1972 წელს, (34) რომელიც გამოხატავდა უჯრედის სიკვდილის განსაკუთრებულ მორფოლოგიურ გამოვლინებას, რომელიც მოიცავს ბირთვის კონდენსაციას. იმ დროიდან მოყოლებული, ეს სახელწოდება ხშირად გამოიყენება ზოგადად PCD-თან გასაიგივებლად. PCD-ის განსხვავება ისაა, რომ უჯრედი თავად მონაწილეობს მისი სიკვდილის პროცესებში, განსხვავებით გარეგანი ფაქტორებით გამოწვეული სიკვდილისგან, მაგალითად, რომლებიც გამოწვეულია ფიზიკური პროცესებით, ისეთებით როგორიცაა მჟავა, სითბო ან ქიმიკატები, ან ზოგიერთი ძლიერი ტოქსინების ზემოქმედება. თავად PCD იყოფა რამდენიმე კატეგორიად, მათ შორის უფრო მკაცრად განსაზღვრულ აპოპტოზად და ასევე მოიცავს უჯრედების ავტონომიურ ნეკროზს, უჯრედების სიკვდილს აუტოფაგიის შედეგად, უჯრედების დაბერებას და ეგრეთ წოდებულ მიტოზურ დარღვევებს (იხ. 16, 21, 52). პრობლემა ის არის, რომ უჯრედის სიკვდილის ამ განსხვავებული ფორმებისთვის არსებობს რამდენიმე მკაფიო დიფერენციალური მახასიათებელი. ბირთვული კონდენსაცია, ინტრანუკლეოზური დნმ-ის გაყოფა, მემბრანის დაზიანება, უჯრედის კომპრესია, კასპაზების შერევა, უჯრედის ზედაპირის ექსპოზიცია და სხვა არის კლასიკურად მიმდინარე აპოპტოზის მახასიათებელი. თუმცა, გამონაკლისი შეიძლება მოიძებნოს რომელიმე

მათგანთან მიმართებაში და ამ მახასიათებლების რაოდენობა ასევე დაფიქსირდა განსხვავებული პროცესების დროს, მაგალითად როგორიცაა ნეკროზი, რომელიც ჩვეულებრივ არ ითვლება ჭეშმარიტ აპოპტოზად. ამ მიმოხილვის კონტექსტში და ფილტვში აპოპტოზური უჯრედების გამოვლენის განხილვისას, ჩვენ ძირითადად ყურადღებას გავამახვილებთ კასპაზის მედიატორობით მიმდინარე აპოპტოზზე. თუმცა, რადგან სხვა მარკერები დამახასიათებელია უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა ფორმებისთვის, შეიძლება მნიშვნელოვანი გახდეს მათი შესწავლა ფილტვის სხვადასხვა დაავადების დროს.

აპოპტოზის ინდუქცია

ჩატარებული იქნა უამრავი კლინიკური კვლევა იმ მექანიზმების გამოვლენის მიზნით, რომლითაც სხვადასხვა უჯრედში ხდება აპოპტოზის ინდუცირება და რეგულირება (იხილეთ მაგალითად მიმოხილვები 1, 7, 11, 26, 52). მარტივად, რომ ვთქვათ ეგზოგენური (მემბრანული რეცეპტორების სიგნალი და კასპაზა 8) ან ენდოგენური (მიტოქონდრია და კასპაზა 9) მექანიზმები იწვევს კასპაზების გააქტიურებას (კასპაზები 3 და 7), რომლებიც იწყებენ მრავალრიცხოვან ცვლილებებს უჯრედულ დონეზე, ბირთვის ცვლილებების ჩათვლით. ენდოგენური გზის გააქტიურება შეიძლება გამოწვეული იყოს გენოტოქსიური ეფექტებით, ოქსიდანტებით, ულტრაიისფერი და გამა გამოსხივებით, ჰომეოსტატიკური ურთიერთქმედებით Bcl-2 ოჯახის პრო- და ანტი-აპოპტოზურ კომპონენტებს შორის (7). აქტიური კასპაზების ან მათი ეფექტების გამოვლენის ანალიზები წარმოგვიდგენს ზოგიერთ მეთოდს, რომლებიც გამოიყენება აპოპტოზური უჯრედების იდენტიფიცირებისთვის. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ PCD-ის არაკასპაზური მოდელები (რომლებსაც ზოგჯერ აპოპტოზსაც უწოდებენ) ან (მაგ., იხ. Ref. 51). სხვა ცვლილებები, რომლებიც შეინიშნება "აპოპტოზირებულ" უჯრედებში და ვლინდება ცვლილებებით უჯრედის ზედაპირზე. ეს გადამწყვეტია აპოპტოზური უჯრედის ამოცნობისთვის, რაც იწვევს როგორც მის ორგანიზმიდან მოცილებას, ასევე ზემოქმედებას მაკროფაგებსა და მიმდებარე უჯრედებზე. ამ ცვლილებებიდან ზოგიერთი ასახულია ბოლო მიმოხილვებში (22, 37, 63) და მოიცავს ფოსფატიდილსერინის ექსპოზიციას გარე მემბრანაზე, რომელიც ასევე გამოიყენება როგორც აპოპტოზური მარკერი (იხ. აპოპტოზური უჯრედების იდენტიფიკაციის მეთოდები ქვემოთ).

აპოპტოზი vs ნეკროზი

ნეკროზი. ხშირად განსხვავება აპოპტოზსა და ნეკროზს შორის კეთდება, ერთის მხრივ, უჯრედის სიკვდილის მექანიზმისა და მორფოლოგიკური მახასიათებლების თვალსაზრისით, ხოლო მეორეს მხრივ, აპოპტოზური უჯრედის მიმართ ქსოვილის რეაგირების გათვალისწინებით (იხ. ცხრილი 1 და იხილეთ 11, 52). ამ ორ საბოლოო წერტილს შორის მთავარი განმასხვავებელი უჯრედის სტრუქტურის მთლიანობაა, ანუ უჯრედის მემბრანის დარღვევა და უჯრედის შემადგენლობის ცვლილებებია ნეკროზულ უჯრედებში. თუმცა, ეს ასევე არაზუსტია, განსაკუთრებით ნეკროზისა და აპოპტოზის დიფერენციაციის კონტექსტში პათოლოგიური ქსოვილის ნიმუშების ანალიზისას. მიუხედავად იმისა, რომ ნეკროზული უჯრედები კარგავენ უჯრედულ სტრუქტურას, მათი კონტურები შეიძლება შედარებით შენარჩუნებული იყოს. მეორე მხრივ, აპოპტოზურმა უჯრედებმა შეიძლება თავდაპირველად შეინარჩუნონ პლაზმური მემბრანის მთლიანობა, მაგრამ უჯრედების უმეტესობა ათავისუფლებს მემბრანულ ბუშტუკებს (ე.წ. აპოპტოზურ სხეულებს), რაც იწვევს უჯრედის ზომის შემცირებას (11). დროთა განმავლობაში, აპოპტოზური უჯრედის მემბრანები გამტარი ხდება, თუმცა თავად უჯრედი შეიძლება არ დაიშალოს. შესაბამისად, აპოპტოზის დროს, უჯრედის თითოეულ ტიპს შეუძლია გამოავლინოს განსხვავებული ეფექტი, სადაც მემბრანა რჩება გაუვალი და უჯრედი არსებითად ხელუხლებელი, მეორადი ნეკროზის დროს სტრუქტურის დაკარგვამდე. ითვლება, რომ ეს ფანჯარა მნიშვნელოვანია მომაკვდავი უჯრედის ეფექტური ფაგოციტური მოცილებისთვის ქსოვილებში პოტენციურად მავნე, პროანთებითი და პროიმუნოგენური შიგთავსის გათავისუფლებამდე. ეს ცნებები მჭიდროდ არის დაკავშირებული და ალბათ ზედმეტად გამარტივებულია, მაგრამ ახლოა საერთო კონცეფციასთან, იმ მდგენელთან რომ აპოპტოზური უჯრედები არის არაანთებითი (ფაქტობრივად ანთების საწინააღმდეგო), მაშინ როცა ნეკროზული უჯრედები იწვევენ ანთებას (ზოგიერთ მოდელში წარმოადგენენ აქტიურ „საფრთხის სიგნალებს“ ადგილობრივი ქსოვილისა და იმუნოლოგიური რეაქციების დასაწყებად.) (20, 21). უჯრედებს შორის ამ განსხვავების მაგალითია ხელუხლებელი აპოპტოზური ნეიტროფილების შედარებითი მდგრადობა ლიმფოციტებთან მიმართებაში (უჯრედების მთლიანობის უფრო სწრაფი დაკარგვა აპოპტოზის შემდეგ;). აღნიშნულის ახსნა შეიძლება იყოს ის, რომ უჯრედები, როგორიცაა ნეიტროფილები, პროანთებითი და მავნე მოლეკულების უფრო მაღალი შემცველობით სწრაფად უნდა იქნეს მოშორებული ორგანიზმიდან.

ადრეული და გვიანი აპოპტოზური უჯრედები

ტერმინოლოგიის კომპლექსურობა წარმოადგენს სირთულეს, რომელიც ხშირად გვხვდება ლიტერატურაში "ადრეულ" და "გვიან" აპოპტოზურ უჯრედებს შორის განსხვავების წარმოდგენის თვალსაზრისით. ეს ჩვეულებრივ ეხება უჯრედებს კულტურაში და არა ქსოვილებში და ხშირად ასახავს განსხვავებულ ეფექტს მაკროფაგების მიერ აპოპტოზური უჯრედების ამოცნობასა და მათზე რეაგირებაზე. ზოგჯერ განსხვავება მხოლოდ დროებითია, მაგრამ სხვა მკვლევარები განასხვავებენ

გვიან აპოპტოზურ უჯრედებს, რომლებიც ზრდიან თავიანთი პლაზმური მემბრანების გამტარიანობას ისეთი საღებავების მიმართ, როგორიცაა პროპიდიუმის იოდიდი (იხ. ქვემოთ), მაგრამ მაინც ინარჩუნებენ უჯრედის სტრუქტურულ მთლიანობას. სხვებმა შეიძლება ეს განიხილონ, როგორც ადრეული მეორადი ნეკროზის მაგალითები.

აპოპტოზი და ნეკროზი დინამიური პროცესებია და ჰისტოლოგიკური დაკვირვებები მხოლოდ ზედაპირულ ინფორმაციას გვაწვდის მათ შესახებ. როგორც ქვემოთ იქნება განხილული, აქ კრიტიკული საკითხია ის, რომ ქსოვილში აპოპტოზური უჯრედების გაზრდილი რაოდენობის გამოვლენა შეიძლება მართლაც ნიშნავდეს აპოპტოზის სიხშირის გაზრდას; თუმცა, თანაბრად შესაძლებელია აპოპტოზური უჯრედების კლირენსის დაქვეითება ან ორივე ეს პროცესი ერთად ხელს უწყობდეს აპოპტოზის იდენტიფიცირების ზრდას (ნახ. 1). ნეკროზული უჯრედები ასევე ჩვეულებრივ თავისუფლდება ქსოვილებიდან (მაშინაც კი, თუ ნეკროზული უჯრედების ამოცნობაზე ანთებითი და იმუნოლოგიური პასუხები განსხვავდება აპოპტოზური უჯრედებისგან), ასე რომ, ქსოვილებში ნეკროზული უჯრედების აღმოჩენამ შეიძლება გამოიწვიოს კითხვების გაჩენა. დიდმა ნეკროზულმა უბნებმა, მაგალითად, იშემიის შემდეგ, შეიძლება განაპირობოს კლირენსის შეფერხება, რადგან გამწმენდი უჯრედები (ჩვეულებრივ მაკროფაგები) არასაკმარისია რაოდენობით და/ან ვერ აღწევს დაზიანებულ ქსოვილში. კლირენსის მექანიზმების გადატვირთვის მსგავსმა პრობლემებმა შეიძლება ასევე ახსნა მოუძებნოს აპოპტოზური უჯრედების გამოვლენის სიხშირის ზრდას.

ცხრილი 1. აპოპტოზისა და ნეკროზის შედარება

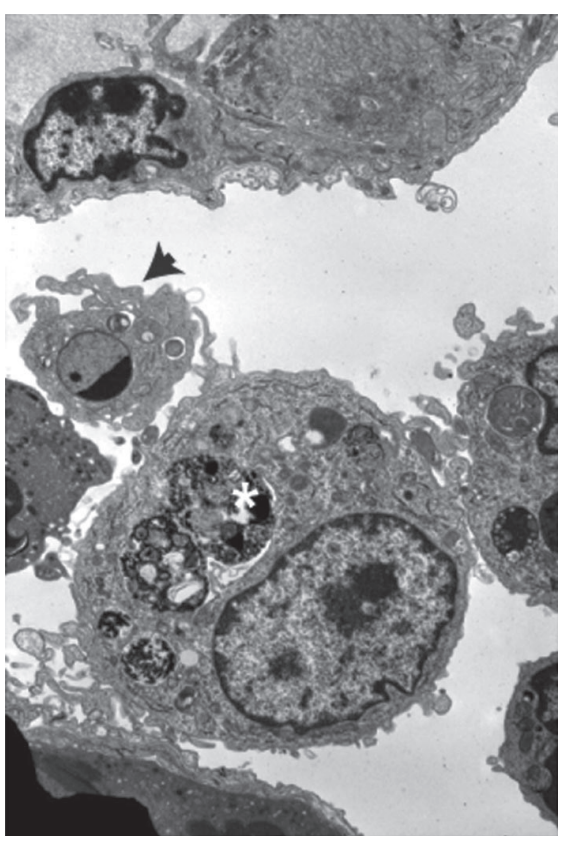
უჯრედის სიკვდილის ტიპი	აპოპტოზი	ნეკროზი
ბირთვის ცვლილებები	ქრომატინის კონდენსაცია ინტერნუკლეოსომური დნმ-ის დაშლა, დნმ-ის ცვლილება	დნმ-ის ფრაგმენტაცია და დეგრადაცია
მორფოლოგიური ცვლილებები	ხშირი მემბრანის ცვლილებები, აპოპტოზური სხეულების ფორმირება, ხშირად ხდება უჯრედების ზომაში შემცირება	უჯრედის შეშუპება და სტრუქტურის რღვევა, ვაკუოლაცია, მიტოქონდრიის შეშუპება და დეგენერაცია, მემბრანის მთლიანობის კარგვა, PI და Trypan blue დადებითი
მემბრანის მთლიანობა	მემბრანის მთლიანობის შენარჩუნება (PI შეღწევადობამდე) ადრეულ ეტაპზე მემბრანის მთლიანობის შენარჩუნება (PI შეღწევამდე) ადრეულ აპოპტოზურ უჯრედებში. გვიან აპოპტოზური უჯრედები შეიძლება გახდეს PI დადებითი	შეიძლება ასევე გამოხატული იყოს მსგავს ზედაპირულ სტრუქტურებზე, ნაწილობრივ
ზედაპირის ცვლილებები	აპოპტოზური უჯრედების ამომცნობი ლიგანდების ჩამოყალიბება, მათ შორის ფოსფატიდილსერინის და კალრეტიკულინის	მემბრანის მთლიანობის დარღვევის და უჯრედშიდა სტრუქტურებზე ზემოქმედების გამო;
ანთებით პასუხზე ზემოქმედება	ზოგადად ანთების საწინააღმდეგო, თრგუნავს პროანთებითი მედიატორების გამომუშავებას და ასტიმულირებს ახლომდებარე უჯრედებს ანთების საწინააღმდეგო მოლეკულების წარმოქმნის მიზნით	თუმცა, როგორც ქვემოთ აღინიშნა, იგი შეიძლება იყოს ნაკლებად ეფექტური, როგორც ზოგადად, ანთებითი სტიმული, რომელიც ასტიმულირებს ანთების საწინააღმდეგო მედიატორების წარმოქმნას
	ანალიზები	
TUNEL	პოზიტიური	შეიძლება იყოს პოზიტიური
ანექსინ V	პოზიტიური	პოზიტიური
აქტიური კასპაზა	პოზიტიური	პოზიტიური

PI, პროპიდიუმის იოდიდი; TUNEL, ტრანსფერაზას მედიატორობით dUTP-ის მეთოდით შეღებვა

გაზრდილი რაოდენობის აპოპტოზური უჯრედების იდენტიფიცირება ფილტვებში

სხვადასხვა ტიპის ფილტვის დაავადების ქსოვილების გამოკვლევამ გამოავლინა აპოპტოზური უჯრედების არსებობა, რომელიც ხშირად აღემატება მათ რაოდენობას საკონტროლო "ნორმალურ" ქსოვილში. ამის ერთ-ერთი მაგალითია ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD) (28, 32, 42). ამ ტიპის კვლევები დამატებით აჩენს უამრავ საკვანძო კითხვას. ერთ-ერთი ასეთი საკითხი შესაბამისი კონტროლის შერჩევის ასპექტია. არსებობს გონივრული მოლოდინი ასაკთან ერთად PCD-ის სიხშირის ზრდის, ამიტომ აღნიშნულის განსაზღვრა კრიტიკულია. თუმცა, ნორმალური ადამიანის ფილტვის ქსოვილის აღება ნიმუშის სახით რთულია და ხაზს უსვამს ქსოვილის ბანკების არსებობის საჭიროებას. აპოპტოზური უჯრედები გამოვლინდა ბრონქიოლარული გამორეცხვის ან ინდუცირებული ნახველის ანალიზის დროს, რაც შეიძლება მართლაც მიუთითებდეს გაძლიერებულ PCD-ზე და/ან დაქვეითებულ კლირენსზე. კისტოზური ფიბროზის დროს აპოპტოზური ნეიტროფილები შეიძლება აღმოჩენილი იქნას ლორწოში და მიუწვდომელი იყოს მაკროფაგებისთვის (77). ასეთი წყაროებიდან

შერჩევის არაეფექტურობა ზღუდავს რაოდენობრივ შეფასებას და კვლავ აჩენს კონტროლის შერჩევის მნიშვნელობას. ყველა შემთხვევაში, მკვლევარს ევალება ჩართოს გამოკვლევაში აპოპტოზური უჯრედები, რომლებიც შეიძლება განთავსდეს ფაგოციტების ვაკუოლებში. ფაქტობრივად, არსებითი ინფორმაციის მოპოვება შესაძლებელია თავისუფალი უჯრედების პროპორციებიდან, რაც ხელს შეუწყობს დარღვეული კლირენსის საკითხის მოგვარებას. ასევე კრიტიკული იქნება იმ უჯრედის ამოცნობა, რომელიც აპოპტოზურია. ვრცელდება თუ არა აპოპტოზი ალვეოლური სტრუქტურის ყველა უჯრედზე თუ შემოიფარგლება მხოლოდ ეპითელიუმით, ენდოთელიუმით ან ინტერსტიციული უჯრედებით? ეს განსხვავება, სავარაუდოდ, მნიშვნელოვანი იქნება მისი განვითარების მიზეზის და შედეგების დასადგენად. უჯრედის ტიპი ხშირად რთულია განვასხვავოთ მარტივი მიკროსკოპით და მოითხოვს უჯრედის სპეციფიკურ მარკერების განსაზღვრას, რომლებიც, სამწუხაროდ, შეიძლება დაიკარგოს აპოპტოზური პროცესის დროს. იმის გამო, რომ PCD ფორმა ასევე მნიშვნელოვანი იქნება აპოპტოზური უჯრედების როგორც მიზეზის, ასევე ეფექტისთვის, ეს ასევე წარმოადგენს კითხვას, რომელიც შეიძლება გონივრულად დაისვას აპოპტოზური უჯრედების აღმოჩენისას. თუმცა, ამის დადგენა შეიძლება ძალიან რთული იყოს ქსოვილებში, რადგან სხვადასხვა ტიპის უჯრედების სიკვდილის მარკერები ყოველთვის არ არის სპეციფიკური და, როგორც აღინიშნა, ნებისმიერი უჯრედისთვის შეიძლება დამოკიდებული იყოს PCD პროცესების დაწყებიდან გასულ დროზე.



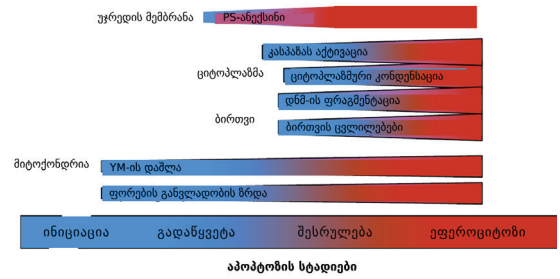
ნახ. 1. აპოპტოზური ნეიტროფილი ალვეოლურ სივრცეში და აპოპტოზური ნარჩენები ფაგოსომებში, ალვეოლარულ მაკროფაგებში. აპოპტოზური ნეიტროფილი (ისრით მითითებული) აჩვენებს ბირთვულ კონდენსაციას. მაკროფაგში ნაჩვენებია ფაგოსომების რაოდენობა (ვარსკვლავით გამოხატული) აპოპტოზურ მასალაში.

აპოპტოზური უჯრედების აღმოჩენის მეთოდები

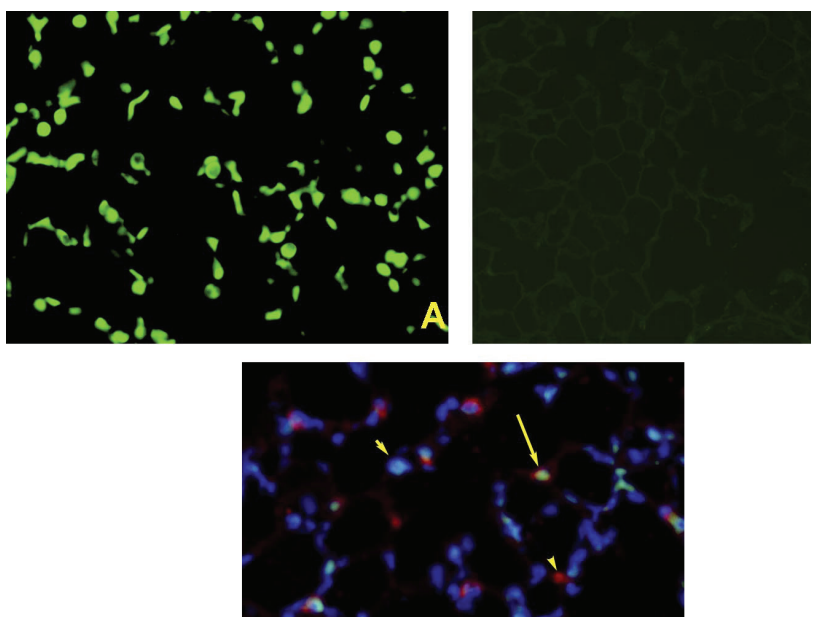
აპოპტოზთან დაკავშირებული პათობიოლოგიური პროცესების სია იზრდება და მოიცავს თითქმის ყველა ფილტვის დაავადებას, როგორიცაა ფილტვის მწვავე დაზიანება (41, 44), ემფიზემა (8, 28), ფილტვის ჰიპერტენზია (4, 71), ფილტვის კიბო და ფილტვის ფიბროზული პროცესები (40, 72). ფილტვის უჯრედებში აპოპტოზის დადგენა კრიტიკული იყო ასეთ კვლევებში. ფილტვს აქვს 40-ზე მეტი ტიპის უჯრედი, რაც ხაზს უსვამს პოტენციურ გამოწვევას აპოპტოზის როლის გარკვევაში ფილტვის კონკრეტულ უჯრედულ პოპულაციაში. აპოპტოზის დინამიური ბუნება, რომელიც მოიცავს უჯრედულ სასიგნალო კომპლექსურ მექანიზმებს, რომლებიც ხდება უჯრედში და ორგანოს სხვადასხვა უჯრედებს შორის. აღნიშნული ძნელად აღირიცხება ანალიზით ან ანალიზებით (ნახ. 2). გადაწყვეტილება იმის შესახებ, თუ როგორ უნდა მოხდეს აპოპტოზის საუკეთესოდ გამოვლენა, ემყარება ამ პროცესის ზოგიერთი კრიტიკული ბიოლოგიური და მოლეკულური ასპექტის გაგებას, რომლებიც შეიძლება დაიყოს სამ ეტაპად: 1) დაწყების ეტაპი, 2) გადაწყვეტილება ან საწყისი ეტაპი და 3) შესრულების ეტაპი (75, 76) (ნახ. 2). დაწყების ეტაპი მოიცავს სასიგნალო გზებს, რომლებიც დაკავშირებულია უჯრედის სიკვდილის წინასწარ მომზადებასთან (76), მათ შორის Bcl-2 ოჯახის შეცვლილი გამოხატულება (ცხრილი 2), c-myc-ის გადაჭარბებული ექსპრესია ან ლოკალიზებული ჰიპოქსია (61). ძალზე მნიშვნელოვანია იმის გაგება, თუ როგორ იწვევს პათოლოგიური ტრიგერები აპოპტოზური პროცესის გააქტიურებას, ამ სასიგნალო მექანიზმების იდენტიფიკაცია თავისთავად არ იძლევა პროცესის გამოვლენის შესაძლებლობას, იმის რომ აპოპტოზი მართლაც ხდება ან მნიშვნელოვანია ფილტვში პათოლოგიური პროცესის განსაზღვრისთვის. პროცესი მოიცავს ურთიერთქმედებას მიტოქონდრიისა და Bcl-2 მოლეკულების ოჯახებს შორის (76).

ამ ადრეულ სტადიას ახასიათებს მიტოქონდრიული ტრანსმემბრანული პოტენციალის პროგრესირებადი დეპოლარიზაცია და მიტოქონდრიული მემბრანის ფორების გახსნა, რაც იწვევს აპოპტოზის გამომწვევი ფაქტორის და ციტოქრომის c-ს გამოყოფას. აპოპტოზის პროცესის დახასიათებაზე მიმართული ანალიზის უმეტესობა შეიძლება გამოყენებულ იქნას იზოლირებულ უჯრედის დონეზე და შეზღუდული მასშტაბით, ფილტვის ქსოვილის მონაკვეთების ან ფლუორესცენციით გააქტიურებული უჯრედებზე (FACS) პრეპარატების ზემოქმედების გათვალისწინებით (ცხრილი 2). აპოპტოზის ეტაპები მოიცავს ზოგად უჯრედულ და მოლეკულურ ცვლილებებს, რომელთა გამოყენება შესაძლებელია სხვადასხვა კვლევის ფარგლებში.

როგორც ზემოთ აღინიშნა, აპოპტოზის საბოლოო მნიშვნელობა დამოკიდებული იქნება აპოპტოზის სიჩქარეზე, აპოპტოზური უჯრედების კლირენსის სიჩქარეზე და სპეციფიური პროცესის ხანგრძლივობაზე. მაგალითად, ციტოქრომ c-ს გამოთავისუფლება ხდება სწრაფად და სრულდება აპოპტოზური სტიმულიდან 5 წუთის განმავლობაში, ფოსფატიდილსერინის ექსტერიორიზაციამდე და პლაზმური მემბრანის მთლიანობის დაკარგვამდე (24). თითოეული კრიტერიუმი შეიძლება უკეთესად შეეფერება სხვადასხვა უჯრედულ ნიმუშს, მაგალითად, ფილტვის აღებულს, ფილტვის დისპერსიულ უჯრედებს ან ფილტვის უჯრედულ კულტურებს.



ნახ. 2. აპოპტოზის ეტაპები: უჯრედული და მოლეკულური რეაქციების მონახაზი, რომლებიც ხდება ციტოპლაზმაში, ბირთვში, უჯრედის მემბრანასა და მიტოქონდრიაში გადაწყვეტისა და შესრულების ფაზაში. ეფეროციტოზი იწვევს აპოპტოზური უჯრედების მოცილებას. საბოლოო წონასწორობა აპოპტოზური პროცესის ჩართულობასა და აპოპტოზურ უჯრედულ კლირენსს შორის იძლევა სპეციფიკურ სიგნალს, რომელიც მიმართულია ფილტვის აპოპტოზური უჯრედების იდენტიფიცირების და რაოდენობრივი განსაზღვრისკენ. PS, ფოსფატიდილსერინი; მ, მიტოქონდრიული ტრანსმემბრანული პოტენციალი.



ნახ. 3. ტრანსფერაზას მედიატორობის dUTP მარკირება (TUNEL) თაგვის ფილტვის ალვეოლურ ქსოვილში. შედეგი: დადებითი კონტროლი TUNEL-ისთვის DNase 1-ით დამუშავებული პისტოლოგიური მასა, რომელიც აჩვენებს ფართო ბირთვულ პოზიტიურობას. B: უარყოფითი კონტროლი, რომელშიც ფილტვის ქსოვილი დამუშავდა როგორც A-ში, მაგრამ ფერმენტის - დეოქსინუკლეოტიდილ ტრანსფერაზასთან ერთად. C: TUNEL-დადებითი (მწვანე სიგნალი), პროსურფაქტანტი ცილა C (SpC)-დადებითი ტიპის II უჯრედის მაგალითი (წითელი სიგნალი) (გრძელი ისარი), თაგვის ფილტვის ქსოვილში. სიცოცხლისუნარიან SpC-დადებით უჯრედებს არ აქვთ TUNEL პოზიტიურობა (ისრისპირი), ხოლო აპოპტოზური ტიპი II უჯრედები ასევე შეიძლება გამოვლინდეს პისტოლოგიურ მასალაში (მოკლე ისარი).

ცხრილი 2. აპოპტოზის ანალიზის სხვადასხვა მეთოდების შედარება სხვადასხვა ექსპერიმენტულ ნიმუშებში, რომლებიც შეესაბამება ფილტვებში აპოპტოზის მიმდინაროებას

აპოპტოზის ეტაპები	უჯრედული კულტურა	FACS, ფილტვის ლიზატები	ნეკროზი,	ფილტვის ჰისტოლოგიური სექციები
1. ტრიგერი				
უჯრედული სასიგნალო გზა	+	+	++	+
2. გადაწყვეტის ფაზა,	++	-	-	-
მიტოქონდიის ტრანსმემბრანული დეპოლარიზაცია,	+	-	+	+
Bcl-2-ის კომპონენტების შეფასება	++	-	-	-
მიტოქონდრიული ფორების გახსნა,	+	+	-	-
ანექსინი V, დაბალი გამოხატულება				
3. აღსრულება				
მორფოლოგია	+	++	-	+
უჯრედის მემბრანის ფუნქცია				
ანექსინ V	+	++	-	*
PI/7-AAD	+	++	-	-
დნმ-ის ფრაგმენტაცია				
მორფოლოგია	++	+	-	-
Comet ანალიზი	+	-	-	-
TUNEL	+	+	-	++
მონიშნული დნმ-ის ფრაგმენტის in situ ლიგირება	+	-	-	++
პროტეაზას აქტივაცია	+	-	-	++
კასპაზა 3-ის აქტივაცია				
კასპაზა 3-ის პროტეინის სამიზნეები (ლამინინი, PARP, ციტოკერატინი 18)	+	+	+	++
	+	+	++	++

უჯრედის სასიგნალო მექსანიზმები მოიცავს სასიგნალო კასკადებს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს გადაწყვეტილების სტადიის გააქტიურება, რომელიც იწვევს აპოპტოზს, როგორიცაა c-myc გადაჭარბებული ექსპრესია ან ლოკალიზებული ჰიპოქსია. 7-AAD, 7 ამინო-აქტინომიცინი D; IHC, იმუნოჰისტოქიმია; PARP, პოლი-ADP-რიბოზა პოლიმერაზა.
* არ არის გამოცდილი, მაგრამ პოტენციურად სასარგებლო; პოტენციურად სასარგებლო; სასარგებლო; არ არის სასარგებლო.

უჯრედის მემბრანის ცვლილება.

უჯრედის მემბრანის ცვლილებების შესაფასებელი ტესტების უმეტესობა ეყრდნობა ფუნქციურ ტესტებს ცოცხალი უჯრედების გამოყენებით (ზოგადად მსგავს კულტურაში). უჯრედის მემბრანის გარე ნაწილზე გამოვლენილი შეკავშირებები საშუალებას იძლევა ამოვიცნოთ აპოპტოზური უჯრედების უმეტესობა, აღსრულების ეტაპზე და პოტენციურად გადაწყვეტილების პროცესში (75). იმის გამო, რომ ფოსფატიდილსერინი არ არის წარმოდგენილი მემბრანის შიდა ზედაპირზე, მემბრანის ნებისმიერმა დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს ანექსინ V პოზიტიურობა. მაშასადამე, ანალიზს ჩვეულებრივ ახლავს ზონდი (პროპიდიუმის იოდიდი) ან 7-ამინო აქტინომიცინი D მემბრანისთვის თითო მემბრანისთვის და ჭეშმარიტი აპოპტოზური უჯრედები მიიღება ანექსინ V დადებითად და პროპიდიუმის იოდიდ უარყოფითად. სამწუხაროდ, მიუხედავად იმისა, რომ სასარგებლოა, ეს ანალიზი არ არის მთლიანად სპეციფიკური, რადგან სიცოცხლისუნარიანი ენდოთელიუმის უჯრედებმა, რომლებიც გააქტივებულია ანთებითი სტიმულით, ასევე შეიძლება დროებით მოახდინონ ფოსფატიდილსერინის ექსპრესია (18). მიუხედავად იმისა, რომ ნექსინი V-ის ანალიზი ძირითადად გამოიყენება უჯრედული კულტურებისთვის და ფილტვის დისპერსიული უჯრედებისთვის FACS-ით, ფოსფატიდილსერინის მემბრანული ექსტერიორიზაცია შეიძლება იყოს პოტენციურად სასარგებლო.

აპოპტოზის დასაწყისში უჯრედები ინარჩუნებენ დნმ-ის სუპრანუკლეოსომურ შემადგენლობას. მოგვიანებით, დნმ-ის დეგრადაცია იწვევს კონდენსაციას და ოლიგომერიზაციას, თავდაპირველად 50-დან 300 კბ-მდე ფრაგმენტებად და საბოლოოდ 200 bp-ის მულტიმერებად. ამ ეტაპზე დნმ აყალიბებს 30 ნმ დიამეტრის გლობულებს (12). მიმზიდველი ალტერნატივა არის 200-bp ოლიგომერების დამაკავშირებელი ამპლიფიკაციის გამოყენება, რომელსაც შეუძლია ნიმუშში აღმოაჩინოს 2% აპოპტოზური უჯრედები (45). ეს აპოპტოტიკის სპეციფიკური ანალიზი გვთავაზობს მნიშვნელოვან უპირატესობას მხოლოდ ფილტვის მცირე ნიმუშების საჭიროების და პოტენციური რაოდენობრივი განსაზღვრის გამოყენებით ერთ-ერთი ოლიგომერული ზოლის სიმკვრივის იდენტიფიკაციისთვის, ნორმალიზებული შიდა აპოპტოზური დნმ-ით (32) (ნახ. 4). გარდა ამისა, ოლიგომერების რაოდენობრივი შეფასება შესაძლებელია ELISA-ით ჰისტონური ანტისხეულებით (60).

უჯრედის პროტეოლიზი

უჯრედული სტრუქტურების დეგრადაცია ხორციელდება ცისტეინის პროტეაზების, კასპაზების, განსაკუთრებით კასპაზა 3-ის და სხვა ფერმენტებით, როგორიცაა პროტეოსომური პროტეაზები და კალპაინი. აქტიური კასპაზა 3, სავარაუდოდ, ჩართულია ალვეოლარული აპოპტოზური პროცესების უმეტესობაში (იხ. მაგალითად, Ref. 81). ანტისხეულები, რომლებიც მიმართულია კასპაზა 3-ის 18-kDa (აქტიური) ფორმის დაშლის ადგილზე, იყო ინსტრუმენტული აპოპტოზის დოკუმენტაციაში ქსოვილისა და უჯრედული კულტურის დონეზე (70) (ნახ. 4). ქსოვილოვანი მარკერების იმუნოჰისტო-ქიმიური გამოვლენის ოპტიმიზაციისას მნიშვნელოვანი მოსაზრება არის ანტიგენის მოპოვების საჭიროება სითბოს დენატურაციით სპეციფიური თანდასწრებით ბუფერები, როგორიცაა ციტრატზე დაფუძნებული ხსნარები ან Borg Decloaker. მიუხედავად იმისა, რომ აქტიური კასპაზა 3

დასკვნები

მნიშვნელოვანია ფილტვებში აპოპტოზური უჯრედების აღმოჩენა სხვადასხვა პათოფიზიოლოგიურ მდგომარეობაში. თუმცა, ჩვენ ვარაუდობთ, რომ ახლა აუცილებელია შემდგომი განხილვა თითოეულ ვითარებაში იმ უჯრედების იდენტიფიცირებისთვის, რომლებიც განიცდიან PCD-ს, ინდუქციისა და აღსრულების მექანიზმებს. მეორე მხრივ, მიუხედავად ამ სხვადასხვა შედეგებისა, უნდა აღვნიშნოთ, რომ აპოპტოზის ეფექტების საბოლოო დემონსტრირება ან მისი ამოცნობა ფილტვის დაავადებებში უკიდურესად რთულია. კასპაზების დათრგუნვა გამოიყენებოდა, მაგალითად, ემფიზემატური ცვლილებების განვითარების დასაბლოკად ემფიზემის ექსპერიმენტულ მოდელებში (მაგ., Ref. 33). თუმცა, ასეთი აგენტების მიღება შეიძლება არ იყოს შესაძლებელი გრძელვადიან პათოგენურ პროცესებში. გარდა ამისა, კასპაზის ეფექტების ბლოკირება, სავარაუდოდ, საშუალებას აძლევს დაზიანებულ უჯრედებს, რომლებსაც არ შეუძლიათ ნორმალური აპოპტოზი გაიარონ სიკვდილისა და უჯრედების განადგურების შემდგომი არააპოპტოზური ფორმები (ნეკროზული პროცესები), რომლებსაც აქვთ საკუთარი რთული ბიოლოგიური მოქმედება ფილტვებში. იმის გამო, რომ ბიოლოგიური პასუხი აპოპტოზურ უჯრედებზე არის უაღრესად რთული პროცესი, რომელიც მოიცავს მრავალ ამომცნობ ლიგანდებს, რეცეპტორებს და მოლეკულებს, ასევე ადვილი არ არის აპოპტოზის შედეგების უბრალოდ ცვლილება ამ ამოცნობის ეტაპზე. მიუხედავად ამისა, რთული არ ნიშნავს შეუძლებელს და ჩვენ ვარაუდობთ, რომ დასმული კითხვების განხილვისას ბევრი რამ შეიძლება ვისწავლოთ, როგორც პათოგენეზის გასაგებად, ასევე ფილტვის დაავადებების პოტენციური ახალი თერაპიული მიდგომების შემუშავების მიზნით.

გამოყენებული ლიტერატურა იმყოფება რედაქციაში

AJP-Lung Cell Mol Physiol • VOL 294 • APRIL