

# **Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya Jurnalı**

Elmi-praktik jurnal Cild 10; № 1, 2022

## **Journal of Azerbaijan Allergy and Clinical Immunology**

Scientific-practical journal Vol. 10; № 1, 2022

### **Baş redaktor**

Azərbaycan Respublikasının əməkdar elm xadimi, tibb elmləri doktoru, professor  
**Lalə Allahverdiyeva**

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının (AAK) Rəyasət Heyətinin 16 may 2014-cü il tarixli (protokol № 07-R) qərarına görə "Azərbaycan allergologiya və klinik immunologiya" jurnalı elmi-praktik nəşrlərin siyahısına əlavə edilmiş və Azərbaycan Respublikasında tibb elmləri üzrə fəlsəfə doktoru və tibb elmləri doktoru elmi dərəcələrinə iddia üçün yazılan dissertasiyaların əsas nəticələrinin nəşri üçün tövsiyə olunur.

İldə 2 dəfə çıxan elmi-praktik jurnal,  
may 2013-cü ildə təsis olunub.

**Baş redaktor**

**Lalə Allahverdiyeva**

*Baş redaktorun müavini*

**Cəbrayıl Məmmədov**

*Məsul katib*

**Aynur Ağayeva**

*Elmi redaktor*

**Şəlalə İbrahimova**

**Redaksiya Şurası**

Amaliya Eyyubova (Azərbaycan)

Revaz Sepiaşvili (Rusiya)

Cezmi Akdis (İsveçrə)

Mübeccel Akdis (İsveçrə)

Amiran Qamkrelidze (Gürcüstan)

Ayfer Tuncer (Türkiyə)

Todor Popov (Bolqarıstan)

Allen Kaplan (ABŞ)

Kamal Hacıyev (Azərbaycan)

Sabir Əliyev (Azərbaycan)

Sahib Musayev (Azərbaycan)

Aslan Həsənov (Azərbaycan)

Cansın Saçkesen (Türkiyə)

C. Kristian Virxov (Almaniya)

Gülnarə Nəsullayeva (Azərbaycan)

Hüseyn Qəbulov (Azərbaycan)

Kaxa Vaxaradze (Gürcüstan)

Vasiliy Trofimov (Rusiya)

Səxavətdin Axundov (Azərbaycan)

İlqar Mustafayev (Azərbaycan)

**Editor in-Chief**

**Lala Allahverdiyeva**

*Associate Editor in Chief*

**Cabrayil Mammadov**

*Assistant to the Editor in-Chief*

**Aynur Agayeva**

*Scientific Editor*

**Shalala Ibrahimova**

**Editorial Board**

Amaliya Eyyubova (Azerbaijan)

Revaz Sepiashvili (Russia)

Cezmi Akdis (Switzerland)

Mubeccel Akdis (Switzerland)

Amiran Gamkrelidze (Georgia)

Aypher Tuncer (Turkey)

Todor Popov (Bulgaria)

Allen Kaplan (USA)

Kamal Hacıyev (Azerbaijan)

Sabir Aliyev (Azerbaijan)

Sahib Musayev (Azerbaijan)

Aslan Hasanov (Azerbaijan)

Cansin Sachkesen (Turkey)

J. Christian Virchow (Germany)

Gulnara Nasrullayeva (Azerbaijan)

Huseyn Gabulov (Azerbaijan)

Kakha Vaxaradze (Georgia)

Vasiliy Trophimov (Russia)

Sakhavatdin Akhundov (Azerbaijan)

Ilgar Mustaphayev (Azerbaijan)

**TƏSİSÇİ**

Azərbaycan Tibb Universiteti

Allergologiya və İmmunologiya kafedrası

**Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində qeydə alınmışdır.**

(qeydiyyat nömrəsi: 3709)

Ünvan: Bakı şəhəri, AZ 1022, Azərbaycan Tibb Universiteti, Ə.Qasımsadə 14,

tel.: (+99412) 564 84 73

Адрес: г. Баку, AZ 1022, Азербайджанский Медицинский Университет, ул. Э.Гасымзаде 14,

тел.: (+99412) 564 84 73

Adress: AZ 1022, Baku, Azerbaijan Medical University, A.Gasimzade 14,

phone: (+99412) 564 84 73

www.acijournal.az

## MÜNDƏRİCAT

<b>Hacıyeva N.N.</b> UŞAQLARDA ATOPIK DERMATİTİN FORMALAŞMASINDA DOĞUŞUN APARILMA YOLUNUN TƏSİRİ .....	5
<b>Allahverdiyeva L.I., Khalilova A.V.</b> LOCAL ALLERGIC RHINITIS: RECENT ADVANCES AND CHALLENGES .....	10
<b>Bilkay Bashturk, Afag Khalilova, Lala Allahverdiyeva</b> THE ROLE OF CELL DEATH IN IMMUNE SYSTEM .....	14
<b>Süleymanova G.T.</b> HAMİLƏLİK DÖVRÜNDƏ COVID-19 İNFEKSİYASI .....	25
<b>Фараджева С.А.</b> ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 .....	31
<b>Шихаммедова А.Дж.</b> КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕЙ .....	39
<b>Quliyev F.A., Nazirova V.B.</b> ATEROTROMBOZUN FORMALAŞMASINDA İNTEQRİN-FİBRİNOGEN KOMPLEKSİNİN ROLU .....	41
<b>TƏQVİM</b> .....	49

## CONTENTS

<b>Hajiyeva N.N.</b> IMPACT OF THE BIRTH METHOD ON THE FOMATION OF THE ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN .....	<b>5</b>
<b>Allahverdiyeva L.I., Khalilova A.V.</b> LOCAL ALLERGIC RHINITIS: RECENT ADVANCES AND CHALLENGES .....	<b>10</b>
<b>Bilkay Bashturk, Afag Khalilova, Lala Allahverdiyeva</b> THE ROLE OF CELL DEATH IN IMMUNE SYSTEM .....	<b>14</b>
<b>Suleymanova G.T.</b> COVID-19 INFECTION DURING PREGNANCY .....	<b>25</b>
<b>Farajova S.A.</b> FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF COVID-19 .....	<b>31</b>
<b>Shikhamammadova A.J.</b> CLINICAL-ANAMNESTIC CHARACTERISTICS IN CHILDREN, WHO SUFFER FROM ACUTE URTICARIA DISEASE .....	<b>39</b>
<b>Guliyev F.A., Nazirova V.B.</b> THE ROLE OF THE INTEGRIN-FIBRINOGEN COMPLEX IN THE FORMATION OF ATHEROTHROMBOSIS .....	<b>41</b>
<b>CALENDAR</b> .....	<b>49</b>

## **UŞAQLARDA ATOPİK DERMATİTİN FORMALAŞMASINA DOĞUŞUN APARILMA YOLUNUN TƏSİRİ**

**Hacıyeva N.N.**

*Azərbaycan Tibb Universiteti “II Uşaq xəstəlikləri” kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

*Açar sözlər: allergiya, atopik dermatit, cərrahi doğuş, gigiyenik hipoteza*

Perinatologiyanın sürətlə inkişaf etdiyi müasir dövrdə yenidoğulmuş uşağın sağlamlığının qorunması elmi və praktik təbabətin aktual problemi hesab edilir. “XXI əsrin qeyri-infeksion epidemiyası” adlandırılan allergik xəstəliklər (AX) pediatrik təcrübədə ən çox rast gəlinən və müalicəyə çətin tabe olan sahəsidir [1].

AX-nin dünyada geniş vüsət alması və allergik reaksiyaların digər patoloji proseslərin gedişini ağırlaşdırması problemin aktuallığını təsdiq edir. AX uşağın həyatının artıq birinci ilindən başlayır və xroniki gediş alır ki, bu da gələcəkdə xəstələrin əlilliyinə səbəb olur [2].

AD-in epidemiologiya, diaqnostika, müalicə və profilaktikasının təkamül aspektlərinin təkmilləşməsinə doğru aparılan səylərə baxmayaraq, xəstəliyin ağırlaşmaları artmaqdadır [3]. Erkən yaş dövründə olan uşaqlarda AX-in klinik formalarından olan ekzema və ya atopik dermatit (AD) erkən təzahür etməsinə və daha çox rast gəlinməsinə görə fərqlənir. 2021-ci ilin məlumatlarına əsasən AD-in uşaq populyasiyasında yayılması 15-30% təşkil edir və xəstəliyin ilkin əlamətləri 60% hallarda həyatın birinci ilində qeyd edilir [4].

Son illər qeysəriyyə kəsiyi ilə doğuşun uşaqlarda allergiyanın inkişafına və xəstəliyin klinik-immunoloji təzahürünə təsir mexanizmi

geniş öyrənilir. “Gigiyenik” nəzəriyyəyə əsasən mikroblar tərəfindən antigen yükünün azalması allergiyanın yaranmasına təkan olur. Təbii yol ilə doğuş zamanı körpənin ananın mikroflorası ilə fizioloji kontaminasiyası allergiyanın yaranma ehtimalını kəskin azaldır. Cərrahi yolla doğuş zamanı bakteriyaların kolonizasiyasının ləngiməsi Th1- və Th2 tarazlığında dəyişikliklər yaradır və allergiyanın inkişafına şərait yaradır [5].

Beləliklə, qeyd edilənləri nəzərə alıb, qeysəriyyə əməliyyatı ilə doğuşun yenidoğulan uşaqlarda allergiyanın klinik və immunoloji təzahürünə təsirini qiymətləndirmək maraqlıdır.

Elmi-tədqiqat işi Bioetika və Etika üzrə Azərbaycan Milli Komitəsinin Elm və Texnologiyanın tələblərinə uyğun olaraq aparılmışdır. Yenidoğulanın klinik-laborator müayinəsi 2015-2019-cı illərdə Respublika Perinatal mərkəzdə və Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə Klinikasında aparılmışdır. Elmi-tədqiqat işinə hestasiya yaşı 34-42 həftə olan 578 yenidoğulan uşaq cəlb edilmişdir. Yenidoğulanlar vaxtında və vaxtından əvvəl doğulan olmaqla 2 qrupa bölünmüşlər. Hər 2 qrupa öz növbəsində 3 qrupa bölünmüşdür: nəzarət, müqayisə və əsas qrup. Tədqiqata cəlb edilən 414 nəfər vaxtında

doğulanları 46 sağlam uşaq nəzarət qrupunu, allergiyanın müxtəlif təzahürləri qeyd edilən 148 uşaq müqayisə qrupunu, AD formalaşan 220 nəfər isə əsas qrupu təşkil etmişdir. Az çəkili uşaqlar müvafiq olaraq AD formalaşan 48 uşaq əsas qrupu, allergiyanın müxtəlif təzahürləri qeyd edilən 47 uşaq müqayisə qrupunu, 19 şərti sağlam uşaq isə nəzarət qrupunu təşkil etmişdir.

Əsas yarımqruplar öz növbəsində AD ağırlıq dərəcəsini müəyyən edən SCORAD şkalasına əsasən yüngül, orta, ağır gedişli olmaqla 3 qrupa bölünmüşdür. Yenidoğulanların yarımqruplara bölməkdə məqsəd formalaşan AX və onların gedişini öyrənmək olmuşdur.

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

Tədqiqatın nəticələri. Tədqiqat nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, körpənin qeysəriyyə əməliyyatı ilə xaric edilməsi atopiyanın inkişafında böyük əhəmiyyət kəsb edir. Qeysəriyyə yolu ilə doğulan vaxtında doğulmuş uşaqların 67,3%-də (pku=0,047), vaxtından əvvəl doğulmuşların 68,8%-də (pku=0,866) AD inkişaf etmişdir və bu fərq təbii yolla doğulmuş uşaqlarla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur. Təbii doğuşla vaxtında

doğulmuş uşaqların 32,7%-də, vaxtından əvvəl doğulmuşların 31,3%-də AD inkişaf etmişdir (cədvəl).

Vaxtında və vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda AD-nin inkişaf riski 2 dəfəyə qədər artmışdır. Qeysəriyyə əməliyyatı ilə doğuşun aparılması "mikrob yükünün azalması" nəzəriyyəsinin mühüm arqumentini bir daha təsdiq edir.

Cərrahi yolla doğuşun uşaqlarda AD-nin ağırlıq dərəcəsinə təsiri aşkar edilmişdir. Əsas yarımqrupda olan uşaqlar arasında ağır gedişli AD-yə rast gəlinməsi qeysəriyyə kəsiyi ilə vaxtında (pku=0,106) və vaxtından əvvəl doğulmuş (pku=0,302) uşaqlar arasında üstünlük təşkil etmişdir. Statistik baxımdan mühüm fərq olmasa da, bu üstünlük göstərir ki, intranatal dövrdə yenidoğulmuşun selikli qişalarında bakteriyaların kolonizasiyası kəskin ləngiməmişdir. Qeyd edilənlər qeysəriyyə yolu ilə doğulmuş uşaqlarda bağırsağın ilkin kolonizasiyasının ananın mikroflorası hesabına deyil, tibbi personalın istifadə etdiyi əlcək və tibbi avadanlıqda olan bakteriyaların yenidoğulmuşun ağız boşluğuna və həzm sisteminə daxil olması nəticəsində baş verdiyini müəyyən edir. Təbii mikrobiosenozun mərhələli şəkildə inkişafının ləngiməsi IgE-nin təsirinin artmasına və ağır gedişli allergik proseslərin formalaşmasına şərait yaradır.

*Cədvəl*

**Müayinə qruplarında doğuşun aparılma üsulu**

Risk faktorları		Nəzarət		Müqayisə		Əsas		Pp	Pku
		say	%	say	%	say	%		
Vaxtında doğulan	Təbii doğuş	19	41,3%	67	45,3%	72	32,7%	0,047	0,047
	Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı	27	58,7%	81	54,7%	148	67,3%		
Vaxtından əvvəl doğulan	Təbii doğuş	6	31,6%	17	36,2%	15	31,3%	0,865	0,866
	Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı	13	68,4%	30	63,8%	33	68,8%		

Qeysəriyyə kəsiyi ilə doğuş erkən postnatal ontogenezdə immun sistemin disadaptasiyası ilə xarakterizə edilmişdir. Tədqiqatın nəticələrinə əsasən, cərrahi yolla doğuzdurulan vaxtında doğulmuş uşaqların əsas yarımqrupunda ağız boşluğu selikli qişasının kandidozu ( $p_{ku}=0,024$ ), disxeziya ( $p_{ku}=0,016$ ), qaytarma ( $p_{ku}=0,019$ ), funksional qəbizlik ( $p_{ku}=0,057$ ), kontakt dermatiti ( $p_{ku}=0,038$ ), səthi yuxu ( $p_{ku}=0,055$ ), allergik rinit ( $p_{ku}=0,06$ ) kontrol və müqayisə yarımqruplarındakına nisbətən statistik etibarlı şəkildə yüksək olmuşdur.

Allergik xəstəliklərə xarakter olan küylü tənəffüsün ( $p_{ku}=0,001$ ) qeysəriyyə kəsiyi ilə vaxtında doğulmuşlarda 2 dəfə çox rast gəlməsi bu uşaqlarda immun sistem hüceyrələrinin disrequlyasiyasına və adaptasiya dövrünün müəyyən gərginliklə keçməsinə dəlalət edir. Qeysəriyyə kəsiyi ilə doğulmuş uşaqlarda ananın mikrobiotası ilə ilkin təmas zamanı TLR (Toll-a bənzər reseptorlar) stimulyasiyasının adekvat olmaması Th1 effektor hüceyrələrin diferensiasiyasını pozur. Bu isə TLR1/2 stimulyasiyaedici iltihabyönlü sitokinlərin azalmasına, bakterial kolonizasiyanın tənəffüs yollarına miqrasiyasına və südəmər dövrədə infantil küylü tənəffüsün inkişafına təkan olur.

Yenidoğulmuş uşaqlarda laktobasillərin mikrobiotanın formalaşmasına statistik əhəmiyyətli dərəcədə təsiri müəyyən edilmişdir. Təbii yolla doğulmuş uşaqların bağırsağında sağlam qadının vaginal florasında dominantlıq təşkil edən laktobasillərin titri əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur ( $p>0,05$ ). Təbii yolla doğulanlarla müqayisədə cərrahi yolla vaxtında ( $p=0,035$ ) və vaxtıdan əvvəl doğulmuş ( $p=0,006$ ) uşaqlarda mikrobiotanın bakterial tərkibində laktobasillərin titrinin 104-dən az olması, IL4, IL13, IL5 sitokinlərin sekresiyasını stimullaşdıraraq Th2-cavab reaksiyasının üstünlüyünün saxlanılmasına şərait yaratması, əksinə IFN-g və IL12 sitokinlərinin ifrazı ilə gedən

Th1 reaksiyasına keçidi tormozlaması ilə izah edilir.

Son illər AD patogenezdə daha çox əhəmiyyət bağırsağın selikli qişasına və onun mikrobiotuna verilir. Sübut olunmuşdur ki, bağırsağ selikli qişası nəinki mədə-bağırsağ traktında, o həm də bütünlükdə orqanizmə immunomodulyasiya edici təsir göstərərək immun proseslərin idarə olunmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Bağırsağ selikli qişasının formalaşmasında ən əhəmiyyətli məqam isə doğuş prosesidir. Digər yarımfəsillərdə olduğu kimi, bu yarımfəsildə doğuş yolunun uşağın bağırsağın selikli qişasının vəziyyətinə əks etdirən MUC-2 və ITF markerlərinin səviyyəsinə təsirini müəyyən etmək olmuşdur.

Təbii yolla doğuşdan fərqli olaraq, qeysəriyyə əməliyyatı ilə doğulmuş uşaqlarda - erkən neonatal dövrdə mukozal immun sistemin komponentlərindən MUC-2 analizində yüksək həssaslıq müşahidə edilmişdir.

Müqayisəvi analiz əsasında müəyyən edilmişdir ki, 1-ci qrupun əsas ( $p_{ku}=0,046$ ) və müqayisə ( $p_{ku}=0,214$ ) yarımqruplarında olan vaxtında doğulan uşaqlarda MUC-2-nin səviyyəsi doğuşun aparılma yolundan asılı olaraq dəyişir, bundan fərqli olaraq ITF-nin səviyyəsinin doğuşun aparılma yolundan asılı olmadığı müəyyən edilmişdir edilir ( $p_{ku}=0,704$ ).

Təbii yolla xaric edilən vaxtında doğulan uşaqlarla ( $12,9\pm 3,7$  nq/ml) müqayisədə cərrahi yolla ( $33,6\pm 5,7$  nq/ml) xaric edilmiş uşaqların əsas ( $p_{ku}=0,019$ ) və müqayisə ( $p_{ku}=0,046$ ) yarımqruplarında MUC-2 göstəricilərinin dürüst artması bağırsağ epitelinin səthində qoruyucu selikli səth yaradan goblet hüceyrələrinin sekretor aktivliyi ilə qeysəriyyə kəsiyi nəticəsində baş verən dəyişikliklərin eyniistiqamətli təsir xassəsinə malik olduğunu təsdiq edir.

Tədqiqatın gedişi zamanı müəyyən edildi ki, Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı əməliyyatı ilə xaric edilən vaxtıdan əvvəl doğulan uşaqlarda

selkili qışa markerlərinin səviyyəsi təbii yolla doğulanlara müqayisədə dəyişir. Belə ki, MUC-2-nin miqdarı Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı yolu ilə doğulmuşlarda ( $23,7 \pm 15,1$  mq/L) təbii yolla doğulanlarla ( $6,1 \pm 4,0$  mq/L) müqayisədə 3,9 dəfə artmağa meyl edir ( $p_{ku} = 0,438$ ). ITF-nin miqdarı isə əksinə Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı yolu ilə doğulmuşlarda ( $16,4 \pm 5,9$  mq/L) təbii yolla doğulanlara nisbətən ( $24,0$  mq/L) azalmağa meyl etmişdir ( $p_{ku} = 0,341$ ).

Apardığımız müayinələr nəticəsində, doğuşun qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı ilə aparılması və yenidoğulmuşun qanında MUC-2 səviyyəsi arasında düz, ITF ilə tərs korelyasiya təşkil etdiyi məlum olmuşdur. Əsas yarımqrupa aid olan və qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı ilə doğulan uşaqlarda MUC-2 yüksək səviyyəsi, operativ yolla aparılan doğuş zamanı atopik fenotipin formalaşmasının patofiziologiyasında bağırsağ homeostazının pozulmasına dəlalət edir. Anti-apoptotik xüsusiyyətlərə malik olan, bağırsağ keciriciliyini azaldan markerlərin səviyyəsinin kompensator olaraq artmasına baxmayaraq, Qeysəriyyə kəsiyi yolu ilə doğuş bağırsaqlarda məskunlaşan şərti patoqen mikroflora musinlərin xüsusiyyətlərini dəyişərək (sulfatlaşmasını azaldır, siallaşmasını artırır) onların parçalanmasına və bağırsağ keciriciliyin artmasına səbəb olur. Bağırsağ baryerinin epitelial tamlığını müəyyən edən və enterositləri örtən birqat musin MUC-2 kommensial bakteriyalar (iki müxtəlif orqanizmlərin birlikdə yaşaması, biri üçün faydalı (kommensal), digəri (sahib) üçün faydasız olması) üçün faydalı mühit təşkil edir. Qeysəriyyə kəsiyi ilə doğuş bakteriyaların məskunlaşmasını ləngidərək, kompensator olaraq selikli qışa baryer markerlərinin yüksəlməsinə təkan ola bilər. İntestinal markerlər ITF və MUC-2 səviyyəsi şərti sağlam uşaqların eyni adlı göstəriciləri ilə müqayisədə yüksəlməsi,

AX inkişafında bağırsağ selikli qışasının keciriciliyinin artmasını istisna etmir. Vaxtında doğulan uşaqlarda MBT-nin selikli qışasının baryerinin disfunksiyası AD-nin formalaşmasında və onun ağırlıq dərəcədə mühüm əhəmiyyət kəsb edən risk faktorlardan biri kimi qiymətləndirilir. Selikli qışaların mukozal baryerinə cavabdeh olan MALT sistemin markerləri MUC-2 və ITF AD uşaqlarda yüksəlməsi, digər selikli qışalarının endotelial disfunksiyasına gətirib çıxarmağı inkar etmir. İntestinal mukozal immunoloji markerlərin AD əlaqəsini öyrənərkən müəyyən olundu ki, MUC-2 və ITF miqdarı AX formalaşan yenidoğulmuşlarda statistik əhəmiyyətli dərəcədə artır. Selikli qışanın zədələnməsinə həssas olan marker ITF və MUC-2 müəyyən edildi. Əsas müqayisə yarımqruplarında olan yenidoğulmuş uşaqlarda MUC-2 və ITF artması müşahidə edilir. MUC-2 və ITF arasında qeyd edilən asılılıq və eyni zamanda bu markerlər ilə AD arasında qeyd edilən müsbət korelyasiya uşaqlarda AX proqnozlaşdırılmasında MUC-2 və ITF tətbiq etməyə imkan verir. Erkən neonatal dövrdə mukozal markerlər MUC-2 və ITF səviyyəsinin yüksəlməsi sonrakı etapda TLR stimulyasiyanın azalmasına və IgE-asılı allergik xəstəliklərdə Th2 tip cavabın dominantlığına səbəb ola bilər. Endotel disfunksiyasını əks etdirən laborator və klinik əlamətlərin erkən neonatal dövrdə qiymətləndirilməsi, AD inkişaf riskini azalmasına gətirib çıxara bilər.

Beləliklə, allergik fenotipin formalaşmasında uşağın cərrahi yolla doğulmasının kompleks dəyişiklikləri qeyd edilir. Alınan nəticələr qeysəriyyə əməliyyatının atopik dermatitin klinik-immunoloji təzahürlərinə təsir edərək uşaqlarda atopiyanın inkişafında əhəmiyyətli riक्स faktoru olduğunu bir daha təsdiq edir. Cərrahi yolla doğuş körpəni ananın doğuş



yolunda olan mikroflora ilə fizioloji kontaminasiya proseslərindən məhrum edir. Mikrobiotanın formalaşmasının ləngiməsi mukozal sistemin antigen yüklənməsinə, TLR stimulya-

siyanın zəifləməsinə, Th2 tarazlığına cavabdeh olan sitokinlərin artmasına və allergiyanın yaranma ehtimalının yüksəlməsinə zəmin yaradır.

## ƏDƏBİYYAT

1. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей. // - Москва: Медицинское информационное агентство, - 2018. – 304 с.
2. Allahverdiyeva L.İ. Azərbaycanca allergologiya və klinik immunologiya: tarixi, məqsədləri, inkişaf perspektivləri // - Bakı: Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya jurnalı, - 2013. Cild 1, №1, - s. 6-10.
3. Nemeth V., Evans J. Eczema // StatPearls Publishing. – 2021. Aug. 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855797/>
4. Мигачева Н.Б. Эволюционные аспекты эпидемиологии, лечения и профилактики атопического дерматита: / Автореферат диссертации на соискание учёной степени д.м.н. / - Москва, 2020. - 48 с.
5. Richards M., Ferber J., Chen H. [et al.] Cesarean delivery and the risk of atopic dermatitis in children // Clin & Exp Allergy, - 2020; 50, - p. 805-814.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ДЕТОРОЖДЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

**Гаджиева Н.Н.**

*Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра «Детские болезни-2»  
Баку, Азербайджан*

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния операции кесарева сечения на клинико-иммунологические проявления аллергии у новорожденных. В основной ( $p_{ku} = 0,019$ ) и сравнительной ( $p_{ku} = 0,046$ ) подгруппах детей, рождённых хирургическим путем, достоверное повышение MUC-2 по сравнению с детьми, родившимися естественным путем ( $p_{ku} = 0,019$ ), приводило к увеличению секреции бокаловидных клеток в ответ на нарушение функции колонизации кишечника.

**Ключевые слова:** аллергия, атопический дерматит, деторождение хирургическим путём, гигиеническая гипотеза

## SUMMARY

### IMPACT OF THE BIRTH METHOD ON THE FOMATION OF THE ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

**Hajiyeva N.N.**

*Azerbaijan Medical University, "Children's disease department-2", Baku, Azerbaijan*

The aim of the study was to assess the effect of caesarean section on the clinical and immunological manifestations of allergies in newborns. In the main ( $p_{ku} = 0.019$ ) and comparative ( $p_{ku} = 0.046$ ) subgroups of surgically born children, a significant increase in MUC-2 compared to naturally born children ( $p_{ku} = 0.019$ ) led to increased secretion of goblet cells in response to impaired intestinal colonization.

**Keywords:** allergy, atopic dermatitis, caesarean section, hygienic hypothesis

**Hacıyeva N.N., Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, assistent**  
*Azərbaycan Tibb Universiteti,*  
*"II Uşaq xəstəlikləri" kafedrası*  
E-mail: nurangizhaciyeva@gmail.com

**Daxil olub 23.05.2022**

## **LOCAL ALLERGIC RHINITIS: RECENT ADVANCES AND CHALLENGES**

**Allahverdiyeva L.I., Khalilova A.V.**

*Azerbaijan Medical University, Department of «Allergy and Immunology», Baku, Azerbaijan*

**Keywords:** *Local allergic rhinitis, Allergic rhinitis, Nasal allergen provocation tests, Local IgE*

### **INTRODUCTION**

Rhinitis is one of the most common diseases of the upper respiratory tract. Rhinitis is defined as inflammation or irritation of the nasal mucous membranes. Chronic rhinitis can be roughly classified as allergic rhinitis (AR) and non-allergic rhinitis (NAR) [7]. Allergic rhinitis is an atopic heterogeneous entity, that is characterized with immunoglobulin E (IgE) mediated hypersensitivity [8]. Therefore, patients with an allergic rhinitis positive for at least one of two diagnostic evaluations of atopy: serum allergen specific IgE and/or skin prick test (SPT). Although NAR patients negative for both atopy markers. Recent research has highlighted an endotype of allergic rhinitis. This phenotype is characterized by local presence of specific IgE (sIgE) antibodies, absence serum sIgE, consequently absence of systemic atopy. Rondón et al. referred this phenomenon as “Local Allergic Rhinitis” (LAR) [12].

### **EPIDEMIOLOGY**

Recent two systemic reviews and meta-analysis of Hamizan et al. have reported prevalence of LAR. First study involved 3230 participants: 1685 patients with AR, 1380 with NAR, 165 healthy controls [5]. They

revealed that probability of nasal allergen reactivity for the AR population was 86.3% and for the NAR was 24.7%. Then, 648 participants with NAR were selected for the next study. This reported detectable sIgE in nasal secretion among 10.2% of all patients with NAR and 19.8% among patients with a positive allergic history [6].

### **PATHOPHYSIOLOGY**

Since the local production of allergen-specific IgE in nasal mucosa is the main markers of LAR, so the IgE local secretion is the main aspect of underlying immune mechanism [9]. The local secretion of IgE and, hence, pathogenesis of LAR begins with the conventional uptake of the allergen by dendritic cells in the nasal mucosa. Antigen-bearing DC migrates towards secondary lymphoid organs where they prime naïve T cells, as a consequence, allergen-specific naïve CD4<sup>+</sup> T lymphocytes become activated and differentiate to Th1 and Th2 cells. These cells interact with allergen-specific B cells and promote class-switching and somatic hypermutation [1]. Also secretion of IL-4 by the CD4<sup>+</sup> Th2 lymphocytes induces IgE antibody synthesis. Another cytokine IL-5 provides eosinophil recruitment. Allergen re-exposure leads to releasing of high-affinity

local mucosal sIgE. Mucosal IgEs bind to IgE receptors (FcεRI) on nasal mucosal mast cells. In LAR patients there are not enough sIgEs to bind the FcεRIs on peripheral basophils. That explains absence of serum specific sIgE [4].

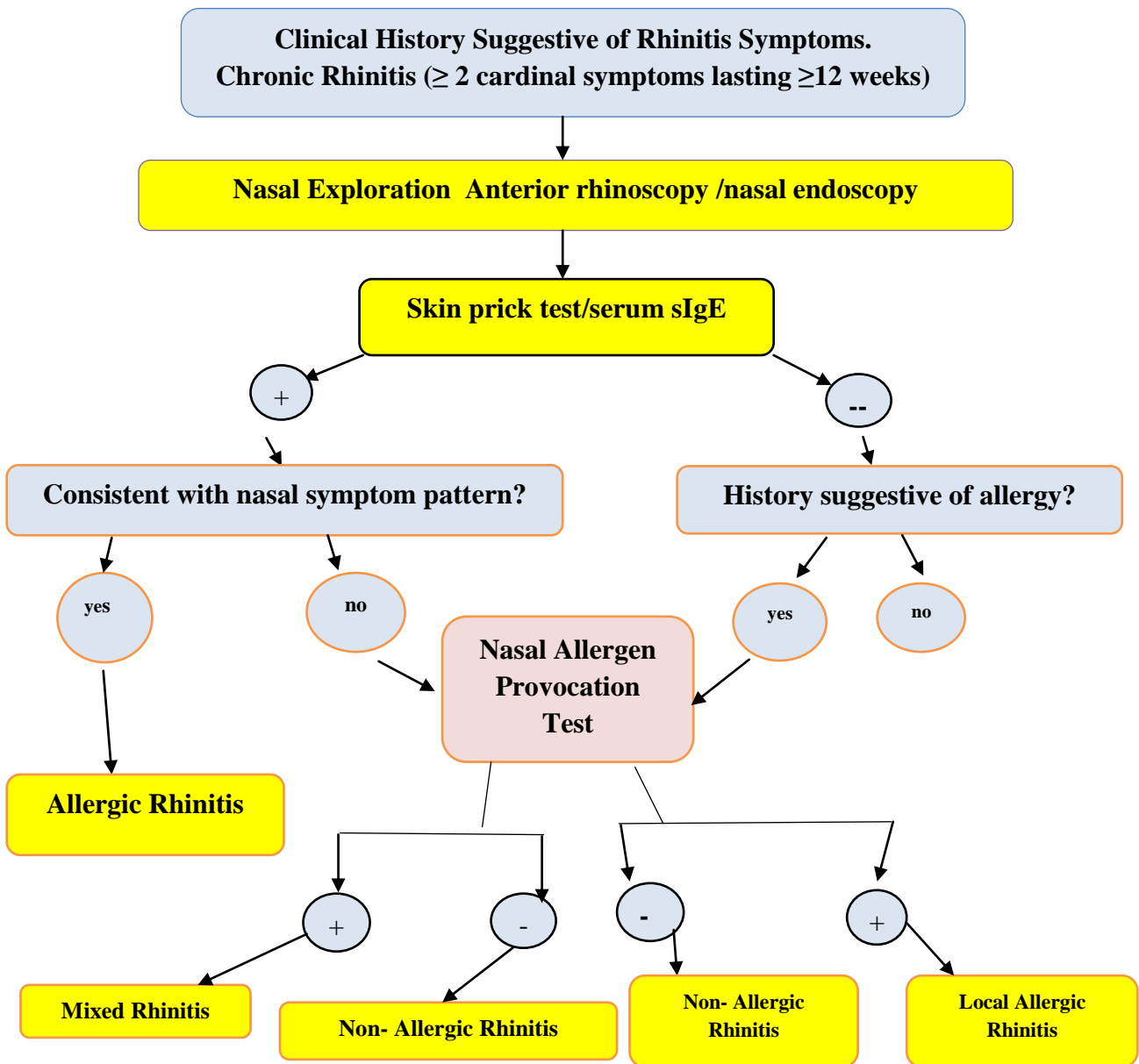
**CLINICAL FEATURES**

LAR share many clinical symptoms with AR, without systemic atopy. Common clinical features for LAR and AR are sneezing, edema of the nasal mucosa, anterior

rhinorrhea, itching. LAR is accompanied with conjunctivitis and lower airway symptoms. In comparison with AR, the LAR have more severe symptoms. LAR patients have seasonal or perennial symptoms [2,11].

**DIAGNOSIS**

Firstly, LAR diagnose is based on clinical history. NAPT (nasal allergen provocation test) the gold standard for LAR diagnosis (figure 1). LAR demonstrates positive response to NAPT. LAR is characterized by



**FIGURE 1. Diagnostic algorithm for chronic rhinitis**

the positive detection of sIgE in nasal secretion and negative SPT (skin-prick test). The basophil activation test (BAT) is helpful and reproducible diagnostic tool for in vitro diagnosis of LAR. Different studies reported that LAR patients have positive BAT responses [10]. Production of eosinophilic cationic and tryptase protein in LAR patients also increase after NAPT. But, these are a very time-consuming techniques, and that is why they cannot be recommended for daily clinical practice. They are considered mostly research tools.

### **TREATMENT**

The treatment of LAR is complex and involve allergen avoidance, pharmacologic treatment, allergen immunotherapy (AIT) according to the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines and

criteria. Oral antihistamines and intranasal corticosteroids provide symptomatic treatment and are effective similarly in patients with LAR as compared to AR. There are pilot studies regarding allergen immunotherapy (AIT) [3]. These studies have demonstrated that specific subcutaneous immunotherapy increased tolerance to the allergens. These studies have proved clinically effectiveness and safety treatment of AIT for LAR patients.

### **CONCLUSION**

Despite recent investigations, still, there are many unanswered questions that need further studies. In order to improve the diagnosis and therapeutic approaches in LAR, the further investigations should be focus on the study of mechanism underlying on immune mechanism of LAR.

### **REFERENCES**

1. Asrat, S., Kaur, N., Liu, X., Ben, L.-H., Kajimura, D., Murphy, A. J., Orengo, J. M. (2020). Chronic allergen exposure drives accumulation of long-lived IgE plasma cells in the bone marrow, giving rise to serological memory. *Science Immunology*, 5(43), eaav8402. doi:10.1126/sciimmunol.aav8402
2. Campo, P., Salas, M., Blanca-López, N., & Rondón, C. (2016). Local Allergic Rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 36(2), 321–332. doi:10.1016/j.iac.2015.12.008
3. Eguiluz-Gracia I, Ariza A, Testera-Montes A, Rondón C, Campo P. Allergen Immunotherapy for Local Respiratory Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 May 19;20(7):23. doi: 10.1007/s11882-020-00920-w. PMID: 32430550.
4. Gómez, E., Campo, P., Rondón, C., Barrionuevo, E., Blanca-López, N., Torres, M. J., ... Blanca, M. (2013). Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(4), 975–976.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.016
5. Hamizan, A. W., Rimmer, J., Alvarado, R., Sewell, W. A., Kalish, L., Sacks, R., & Harvey, R. J. (2017). Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: a systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 7(9), 868–877. doi:10.1002/alr.21988
6. Hamizan, A. W., Rimmer, J., Husain, S., Alvarado, R., Tattersall, J., Sewell, W Harvey, R. J. (2018). Local specific Immunoglobulin E among patients with nonallergic rhinitis: a systematic review. *Rhinology Journal*. doi:10.4193/rhin18.074
7. Hellings, P. W., Klimek, L., Cingi, C., Agache, I., Akdis, C., Bachert, C., ... Fokkens, W. J. (2017). Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 72(11), 1657–1665. doi:10.1111/all.13200
8. Rondón, C., Campo, P., Togias, A., Fokkens, W. J., Durham, S. R., Powe, D. G., ... Blanca, M. (2012). Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(6), 1460–1467. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.032
9. Rondón, C., Fernández, J., López, S., Campo, P., Doña, I., Torres, M. J., Blanca, M. (2009). Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *Journal of*

Allergy and Clinical Immunology, 124(5), 1005–1011.e1. doi:10.1016/j.jaci.2009.07.018

10. Terada T, Kawata R. Diagnosis and Treatment of Local Allergic Rhinitis. Pathogens. 2022;11(1):80. Published 2022 Jan 9. doi:10.3390/pathogens11010080
11. Testera-Montes A, Salas M, Palomares F, et al. Local Respiratory Allergy: From Rhinitis Phenotype to Disease Spectrum. Front Immunol. 2021;12:691964. Published 2021 Jun 2. doi:10.3389/fimmu.2021.691964
12. Vardouniotis, A., Doulaptsi, M., Aoi, N., Karatzanis, A., Kawauchi, H., & Prokopakis, E. (2020). Local Allergic Rhinitis Revisited. Current Allergy and Asthma Reports, 20(7). doi:10.1007/s11882-020-00925-5

## **XÜLASƏ**

**Allahverdiyeva L.İ., Xəlilova A.V.**

*Azərbaycan Tibb Universiteti, "Allergologiya və İmmunologiya" kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Lokal Allergik Rinit (LAR) allergik rinitin (AR) endotipidir. LAR-ın ilboyu və mövsümi fenotipləri mövcuddur (adətən, orta ağır /ağır gedişli). LAR burun mukozasında Th2 profilli iltihab ilə, allergenlərlə dəri allergik sınaqlarının mənfi nəticələri və qanda spesifik IgE-nin mövcud olmaması ilə xarakterizə olunur. LAR diaqnostikası allergenlərlə Nazal Təhrikedici Testin köməyi ilə aparılır və diaqnoz bu testin müsbət nəticələrinə əsaslanır. Son zamanlar aparılan tədqiqatların nəticələrinə baxmayaraq, LAR-la bağlı bir çox sual hələ də cavabsız qalmaqda davam edir və daha çox araşdırmalar tələb edir. LAR-ın diaqnostikasının və bu patologiyada terapevtik yanaşmaların yaxşılaşdırılması üçün, tədqiqatlar LAR-ın yaranmasına səbəb olan immun mexanizmlərin öyrənilməsinə yönəlməlidir.

*Açar sözlər: lokal allergik rinit, allergik rinit, nazal təhrikedici test, lokal sIgE*

## **РЕЗЮМЕ**

**Аллахвердиева Л.И., Халилова А.В.**

*Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра "Аллергологии и Иммунологии",  
Баку, Азербайджан*

Локальный Аллергический Ринит (ЛАР) является эндотипом аллергического ринита (АР). ЛАР имеет круглогодичный и сезонный фенотипы (обычно с умеренным /тяжелым течением). ЛАР характеризуется воспалением слизистой оболочки носа по типу Th2, отрицательным результатом на кожные пробы на аллерген и отсутствием сывороточного специфического иммуноглобулина Е. Диагноз ЛАР основывается на положительном результате Назального Провокационного Теста аллергеном. Несмотря на недавние исследования, все еще остается много вопросов, на которые требуется найти ответы дальнейшими исследованиями. Чтобы улучшить диагностику и терапевтические подходы при ЛАР, дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на изучении иммунных механизмов, лежащих в основе развития ЛАР.

*Ключевые слова: локальные аллергические риниты, аллергические риниты, назальный провокационный тест, локальный sIgE*

**Allahverdiyeva L.İ.,**  
*Azərbaycan Respublikasının*  
*əməkdar elm xadimi, t.e.d., professor*  
*ATU, "Allergologiya və immunologiya"*  
*kafedrasının müdiri*  
E-mail: allahverdiyeva-lala@rambler.ru

**Daxil olub 21.05. 2022**

## THE ROLE OF CELL DEATH IN IMMUNE SYSTEM

**Bilkay Bashturk, MD, PhD<sup>1</sup>, Afag Khalilova MD<sup>1</sup>,  
Lala Allahverdiyeva MD, PhD<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Baskent University, Department of ‘‘Immunology’’, Ankara, Turkey*

<sup>2</sup>*Azerbaijan Medical University, Department of ‘‘Allergy and Immunology’’, Baku, Azerbaijan*

Cell death plays a pivotal role in many immunological events. It plays crucial role in immune cell development as an essential physiological process. During lymphocyte development antigen receptor genes endure rearrangement. The process of gene rearrangements allows for the generation of a plethora repertoire of diverse immune cells, which can recognise not only foreign antigens, but also self. Lymphocytes that express antigen receptors with high-affinity for self-antigens are deleted to escape the immune system from attacking its own body. This is the essence of the central tolerance. Also, cell death is involved in other immunological processes. It is essential for maintaining immune homeostasis by removing effector cells, and involved in elimination of infected cells and tumours.

### **Classification of cell death**

There are many different types of cell death, most of which share common features with two principal types of them-apoptosis and/or necrosis. Depending on availability of dedicated signals, cell death can be broadly classified into two categories: programmed cell death (PCD) and non-programmed cell death (non-PCD) [19]. PCD includes all types of cell death which are characterized by strictly regulated signal transduction path-

ways. Previously, apoptosis was thought as only form of programmed cell death type, furthermore, apoptosis was wrongly considered as synonymous with PCD. In recent years, based on underlying molecular mechanisms, signal transductions and morphological features, it has been developed a new nomenclature for cell death by the Nomenclature Committee on Cell Death (NCCD). According to new classification proposed by NCCD, cell death may be accidental (accidental cell death, ACD) and regulated (regulated cell death, RCD). ACD is uncontrolled form of cell death, which can occur as a result of unexpected injury. And conversely, RCD is a controlled cell death form with an active contribution of cells. According to the latest classification, in physiological conditions, i.e under conditions of undisturbed homeostasis, the categories of RCD are subclassified as PCD [40]. The programmed cell death has been first introduced in 1964–1965 by Lockshin and Williams. Mechanism of programmed cell death was conducted out during studies on the insect metamorphosis [20].

### **Apoptosis**

Apoptosis is referred to as a process of programmed cell death (from the Ancient Greek, apóptōsis, “falling off”). Apoptosis is

characterized by the following morphological features: cell membrane blebbing, shrinkage of the cell, chromatin condensation (**Pyknosis**) → fragmentation of a cell nucleus (**Karyorrhexis**) → swelling of the nucleus (**Karyolysis**) and formation of apoptotic bodies, which then are recognized and ingested by neighbouring phagocytes. Apoptosis can be initiated through two signalling pathways, either extrinsic or intrinsic.

These two distinct molecular pathways are generally separate [32]. In the meantime, crosstalk between intrinsic and extrinsic pathways is possible, since there are some molecules that participate in both pathways [30].

#### **Intrinsic (Mitochondrial) Pathway of Apoptosis**

The intrinsic apoptotic pathway is triggered by the cell itself due to negative or positive pathways. The initiation of Positive pathway could be considered as a result of exposure DNA threatening factors. So, for instance, exposure to UV irradiation, chemotherapy, hypoxia, reactive oxygen species, viruses, accumulation of misfolded proteins with subsequent Endoplasmic Reticulum stress and other possible DNA threatening factors can initiate intrinsic pathway of apoptosis. Negative pathway is triggered by loss of survival signals such as growth factors, hormones and cytokine deprivation [16]. Also, intrinsic pathway of apoptosis can further be subdivided into apoptosis induced by mitochondria and that induced by endoplasmic reticulum stress [56].

#### **BCL2 family proteins and their roles**

Irreversible permeabilization of the mitochondrial outer membranes (MOMP) by

the proapoptotic family of Bcl-2 (B cell lymphoma 2) proteins is a critical step in the intrinsic apoptotic pathway [47]. Permeabilization is regulated by pro-apoptotic and pro-survive proteins of Bcl-2 family that decide whether cell should live or die [11]. This family derives its name from BCL2 gene that become overexpressed during B cell lymphomas because of the chromosomal aberrations [31]. There are four types of BCL2 homology (BH) domains (BH1, BH2, BH3, BH4) related to BCL2 family and each members of this family contains at least one of these BH domains. There are more than 20 members of the BCL family that can be classified into three groups (Table 1) [55].

First group is **pro-survival proteins** (also called **anti-apoptotic** members) which contain all types of BH domains. Anti-apoptotic (pro-survival proteins) proteins are BCL2, BCL-XL (B-cell lymphoma-extra-large), A1/BFL1, MCL-1 (myeloid cell leukemia 1), BCL-W (BCL-2-like protein 2), BCL-2-like protein 10 (BCL-B) [41]. The pro-survival proteins BCL-2 and BCL-XL reside predominantly in the outer membrane of mitochondria and membranes of Endoplasmic Reticulum. They are responsible for preventing the release of cytochrome C and other death mediators to the cytosol [8]. These proteins inhibit apoptosis through direct coupling and sequestering of pro-apoptotic proteins [14; 9].

Next group is **the Pro-apoptotic (effectors/or pore-forming)** proteins group. Two prototypic members of this class are BAX (BCL2 associated X) and BAK (BCL2 antagonist / killer 1) which contain three BH domains and one transmembrane domain. [36]

Table 1

## Bcl-2 family proteins

Anti-apoptotic proteins (prosurvival)	Pro-apoptotic proteins	
	Effector/pore-forming	BH3-only proteins
BCL2 (B-cell CLL/lymphoma 2) BCL-XL (B-cell lymphoma-extra large) A1/BFL1 (Bcl-2-related protein A1) MCL-1 (Myeloid cell leukemia 1) BCL-W (Bcl-2-Like Protein 2) BCL-B (B-cell lymphoma/leukaemia 11B protein)	BAX (Bcl-2-associated X-protein)  BAK (Bcl-2 antagonist/killer)  BOK/Mtd (Bcl-2-related ovarian killer/Matador)	BIM (BCL-2-interacting mediator of cell death) BID (BH3-interacting domain death agonist) BAD (BCL-2-associated agonist of cell Death) BMF (BCL-2-modifying factor) BIK/BLK/NBK (BCL-2-interacting killer) HRK/DP5 (activator of apoptosis harakiri) PUMA/BBC3 (p53-upregulated modulator of apoptosis) NOXA/PMAIP (PMA-induced protein 1)

And finally, **BH3-only pro-apoptotic** molecules (Regulated apoptosis initiators/or activators): **BIM** (BCL-2-interacting mediator of cell death), **BID** (BH3-interacting domain death agonist), **BAD** (BCL-2-associated agonist of cell Death), **BMF** (BCL-2-modifying factor), **BIK/BLK/NBK** (BCL-2-interacting killer), **HRK/DP5** (activator of apoptosis harakiri), **PUMA/BBC3** (p53-upregulated modulator of apoptosis) and **NOXA/PMAIP** (PMA-induced protein 1). The members of these protein groups have a single 9-13 amino acid BH domain (BH3) that serves to bind anti-apoptotic proteins and pore-forming BAX or BAK. [67]

#### Initiation of Intrinsic pathway of apoptosis

##### Pro-apoptotic pore-forming effector proteins

In unstressed cells BAX is kept inactive and exist in a dynamic equilibrium between the cytosol, where it is predominantly found, and

mitochondria. In inactive conformation BAX is monomeric and loosely attaches to mitochondria. [21]. Under non-apoptotic conditions BAK is an inactive monomer that is constitutively bound to the mitochondrial outer membrane. There are two models of BAX/BAK activation by BH3-only proteins: direct and indirect. In case of direct activation model BH3-only proteins directly bind BAX/BAK molecules and induce pore formation in the mitochondrial outer membrane (MOM). In the indirect activation model activated BH3-only proteins induce apoptosis due to disarm anti-apoptotic (pro-survival proteins) [62]. Once activated, Pro-apoptotic effector proteins BAK and BAX undergo conformational changes and oligomerize at the mitochondrial outer membrane, subsequently to form pores in MOM, thus contribute to mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP) [15]. MOMP results in the release apoptogenic factors such as



**cytochrome c**, **Smac/DIABLO** (second mitochondria- derived activator of caspases), **serine protease OMI (HTR2A)**, **AIF** (apoptosis-inducing factor) and **EndoG** (endonuclease G) from the mitochondrial intermembrane space to the cytosol [21, 33].

In the cytosol **SMAC** and serine protease **OMI** interact and neutralize **IAPs** (inhibitors of apoptosis proteins) such as **XIAP** (X-linked inhibitor of apoptosis protein). **XIAP** is an inhibitor of the effector caspases 3, 6, 7, and initiator caspase 9 [68]. **Cytochrome c** in cytosol binds to **APAF1** (apoptotic protease-activating factor-1) and form the apoptosome-oligomeric structure [54]. This structure binds to caspase- 9 and contributes its self-cleavage into the mature active form. Active caspase-9 promotes activation of downstream caspase cascade (such as caspase 3, 6 and 7) [25].

Other apoptogenic protein that release from mitochondria to cytosol during **MOMP** is **Omi/HtrA2**. In the cytosol **OMI** interacts with **XIAP**. Overexpression of **Omi/HtrA2** increases apoptosis. Its elimination by RNA interference reduces apoptosis [26].

**Another protein that is released during MOMP from mitochondria is AIF** (Apoptosis-inducing factor) and **endonuclease G**. After releasing to cytosol **AIF** undergoes proteolysis. Then **AIF** and **endonuclease G** translocate to the nucleus. Here they cause of chromatin condensation and DNA degradation [4].

#### **BCL-2 protein levels**

**BCL-2** proteins display variation in expression levels among tissues and cell lines of organism. These proteins expression levels also change depending on the age and type of stress [63,29]

#### **BH3 proteins selective affinity**

**BH3-only** proteins can be divided into 2

groups: activators and sensitizers. The Activator **BH3-only** proteins bind to pro-apoptotic proteins and mediate **MOMP**. This group of **BH3-only** proteins can bind to both pro-apoptotic effector and anti-apoptotic proteins. But, these Activators have high affinity for **Bax** and **Bak** [19]. Sensitizers can only bind to anti-apoptotic proteins. They inhibit anti-apoptotic proteins, thereby preventing their interacting between anti-apoptotic proteins and pro-apoptotic effector proteins [38]. It should also be mentioned that, different members of **BH3-only** proteins have different affinity for different pro-survival and pro-apoptotic effector **BCL-2** family proteins [27]. For example, **BIM** has more affinity for **BAX**, however, **BID** preferentially binds to **BAK** [18,60].

#### **Role of apoptotic pathways in T-Cell Development**

**T-lymphocytes** are the necessary part of the adaptive immune system and represent the most abundant cells within the lymphocyte population (approximately 45-70%). **T Cells** play a central role in cell mediated immunity. **T-lymphocytes** main function is to destroy virus-infected host cells and cancer cells. They also participate in induction of humoral immune responses due to activation **B-cells** to secret antibodies. To make these function work properly, **T-lymphocytes** need proper processes of development. This involves a positive and negative selection of **T Cells** in thymus, in other words **T-lymphocytes** undergo thymic education [64]. During positive selection double positive **T Cells** that recognize **MHC** molecules expressed on cortical epithelial cells with enough affinity to get signals. These are critical survival signals (**DLL4** and **IL7**) and signals that allow differentiation of thymocytes into single-positive **T-cells**, **CD4 + helper** (cathepsin

L and TSSP) or CD8 + cytotoxic (PSB11) cell lineages [37,3]. But T Cells that are unable to recognize MHC molecules with sufficient affinity, undergo programmed cell death –apoptosis. This elimination is called "death by neglect". Thus, T Cells the most useful for host defence are selected during positive selection [13].

#### **IL-7**

Interleukin-7 (IL-7) is a cytokine that plays an important role in the development of T-lymphocytes in the thymus and in the maintenance of peripheral T-cell homeostasis. IL-7 is produced mainly by stromal cells of the bone marrow and epithelial cells of the thymus [51].

After migration Common lymphoid progenitor (CLP) cells from the bone marrow to the thymus, these cells undergo several apoptotic checkpoints along the path of development. During early stages of development (DN1 and DN2) IL-7 signalling pathway through the MCL-1 proteins that promotes the survival and differentiation of thymocytes. In the absence of IL-7 signals, cells undergo apoptosis [52]. Next checkpoint stages are positive and negative selections. In all of three checkpoint stages the key role belongs to intrinsic apoptotic pathway.

T Cells that pass through positive selection checkpoint move onto the next step. These positively selected CD4 + or CD8 + T-cells express the CCR7 chemokine receptor and migrate to the medulla of the thymus. Here, CCR7 ligands CCL19 and CCL21 are highly expressed [35]. Here T Cells interact with self-antigen-presenting cells (e.g. dendritic cells, medullary epithelial cells). As a result of this interaction, autoreactive cells are eliminated. T Cells with high affinity for self-peptides are eliminated via apoptosis. This step of thymocyte development is negative selection.

Due to negative selection, central tolerance ensures that the T Cells don't attack self-peptides in periphery. Thus, cell death prevents unwanted immune response against self-organism [14].

#### **Extrinsic (Death Receptor/lethal receptor Initiated) Pathway of Apoptosis**

The Extrinsic Apoptotic Pathway is mediated by transmembrane DRs, which are members of the tumor necrosis receptor (TNFR) superfamily. The Prominent members of TNFR family, that participate in regulation of extrinsic pathway of apoptosis, are FAS/Apo1/CD95, TNFR-1, DR3, DR4/TRAILR1, DR5/TRAILR2, DR6 [1]. The extrinsic pathway of apoptosis is initiated by binding a death ligand to a DR, such as TNF-TNFR1/DR1; FasL/CD95L-Fas/CD95/Apo-1; TLIA- DR3; TRAIL /Apo2-L-TRAIL-R1/DR4 or TRAIL-R2/DR5/ Apo-2; TRADD-DR6; TWEAK/Apo3L TRAMP/DR3/Apo-3.

Ligand binding to the death receptors results in oligomerization of the receptors and subsequent death inducing signalling complex (DISC) assembly. DISC is formed by recruitment and binding of FADD (FAS-associated death domain) and/or TRADD (TNF receptor-associated death domain). FADD and TRADD are adaptor molecules that contain death domains (DD) [65]. These molecules further contribute recruitment, cleavage and activation of precursor of initiator caspases Pro-Caspase 8 and Pro-caspase 10. From this point downstream caspase cascade with the engagement of effector caspases (caspase 3, caspase 6, and caspase 7) is launched [44].

#### **"Cross Talk" between intrinsic and extrinsic pathways**

In some T Cells, signals from the extrinsic apoptotic pathway are sufficient to initiate

apoptosis. These are the cells known as type-I, e.g. long-active T Cells and proliferating T Cells. There are type-II cells that do not produce sufficient caspase activation without DR-signaling alone and need the amplification of apoptotic signaling [61]. If caspase 8 activated by DISC is inhibited by a high level of c-FLIP, it is insufficient to induce apoptosis by caspase 3. In these cases the BH-only proteins cleave the Bid's. Cleaved/activated Bid in turn activates Bax and Bak proteins and leads to MOMP. As a consequence, caspase-3 is activated and apoptosis occurs [42, 70].

Lymphocytes that are able to recognise antigens in an appropriate way leave the central immune organs and transit to the periphery.

There are still major challenges ahead. Well, after successful removal of antigens in order to avoid excessive attacks against the host organism, activated immune cells need to be removed. This process is called contraction of effector cells population. During this process the significant amount of the T-lymphocytes die due apoptosis. A small fraction of the effector T- lymphocyte survives and becomes memory cells. Thus, the process of maintains of peripheral tolerance usually occurs by inducing lymphocytes to undergo cell death. The benefits of T Cells contraction are not limited to prevent development autoimmune disease. This process helps to reduce energy costs and restore T Cells to mount effective immune response against new types of invaders in the future [14].

As mentioned earlier, insufficient apoptosis during cell development can lead to autoimmune diseases. The discovery of mutations in the FAS genes and FAS ligands in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) demonstrated the importance of FAS-mediated cell death in T-cell

homeostasis [17]. These studies have also shown that the FAS-mediated extrinsic apoptosis pathway is responsible for the elimination of peripheral T Cells, together with results showing the importance of the FAS-FASL system for T Cell death [44].

Another essential role of cell death in immunity applies to virus-infected cells. These cells were induced to undergo apoptotic cell death in order to prevent reproduction and subsequent infection of healthy cells. It is assumed that, in virus-infected cells the double-stranded RNA-activated protein kinase promotes increased activity of the transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein  $\beta$  (C/EBP $\beta$ ). This contributes to upregulation expression of Fas- and FasL molecules. And interaction between infected cells leads to induction of apoptosis [50].

#### **Effector Mechanisms of CTLs**

Cytotoxic CD8+ T Cells (CTLs) carry out effector function by inducing apoptosis in target cells. It is necessary for the elimination of infected or tumour cells. CTLs induce target cell death by using granule- and FAS -mediated cell death [71].

#### **Granule-Mediated Cytotoxicity**

After activation by cytokine or engagement with antigen, naive CD8+ T lymphocytes differentiate into effector CD8+ T Cells that synthesise and store large amounts of effector granules, pore-forming protein perforin and serine protease granzymes [23]. There are 5 granzyme genes in humans, A, B, H, K, and M. The genes for granzymes A and K are located on chromosome 5. Granzymes B and H are found on chromosome 14. And finally, granzyme M gene is located on chromosome 19. The most studied granzyme among them is granzyme B [24,55].

Granzyme B are initially synthesized into the ER as a pre-pro-protein, zymogen. Their activation requires the cleavage of the two amino acid from the N-terminal prodomain [66]. Once CTL recognizes target cell, granzymes and perforins are released into the synapse (CTL-target cell). The entry of granzymes into target cells is mediated by perforin [53]. Perforin is structurally homologous to the ninth component of complement. Upon release in synapse, perforin polymerizes and forms pores in the target cell membrane, similar in that of the generation of Membrane Attack Complex in case of Complement activation [34]. Thus, perforin facilitates entry of granzymes to the target cell, delivering “kiss of death” to this cell. From this point it is the turn of granzyme to complete the mission [57]. Granzyme B can induce apoptosis by two pathways: direct cleavage of pro-caspase 3 or indirect cleavage of caspase-8. In first case, procaspase-3 is cleaved into activated form, caspase-3. In case of indirect cleavage of caspase-8, granzyme cleaves BID into its truncated form (tBID). tBID translocates to the outer membrane of mitochondria and activates BAX and BAK to oligomerization. This event leads to MOMP and subsequent releasing of the apoptogenic factors, such as cytochrome c, smac/DIABLO, apoptosis-inducing factor (AIF), and Omi/HtrA2 into the cytosol. Then cytochrome C activates pro-caspase 9 that further activates pro-caspase 3. The process is completed with subsequent fragmentation of DNA and apoptosis [5, 2].

#### **Death Receptor-Mediated Apoptosis**

As mentioned earlier, FASL is pro-apoptotic type-II transmembrane protein which is the member of TNF superfamily. FASL is expressed on the cell surface of activated CTLs

[7]. The FASL/FAS interaction between CTL and target cell induces formation of the death-inducing signalling complex (DISC), which contributes subsequent activation of caspase 8 and 10. Active Caspase-8 and Caspase-10 cleave and activate downstream effector caspases (Caspase-3, -6, and -7), that eventually leads to apoptotic cell death [28].

#### **Organ transplantation**

Organ transplantation is lifesaving treatment for patients usually with end-stage diseases. In order to avoid transplant rejection and other post-transplantation complications, immunosuppression has to be applied. Otherwise it may develop immune response to alloantigen and subsequent organ rejection. T lymphocyte response forms the basis of immune response to alloantigen and therefore responsible for short and long-term outcomes for allografts. T lymphocytes mediated immune responses are carried out by the recognition of alloantigens that are presented on donor- or recipient-derived DCs (Dendritic cells)[69,49]. There are three known pathways of alloantigens recognition by T Cells: direct, indirect, and semi-direct. In case of direct recognition CD4+ and CD8+ T cells recognize intact MHC class II and class I alloantigen, respectively on the donor APCs (Antigen presenting cell)[39]. In indirect recognition donor alloantigens (primarily MHC molecules) or minor histocompatibility antigen (miH) are engulfed by APCs, then undergoes processing and are presented on the cell surface as a peptide in the context of recipient MHC molecule. In case of semi-direct recognition, donor MHC-peptide complexes are captured by recipient APCs [22].

Rejection of allografts can be classified into three major types: hyperacute, acute and chronic. The process of hyperacute rejection

occurs because of the pre-existence antidonor antibodies in the serum of recipient, which recognise donor's antigens [6]. As a consequence of recognition, the complement system is activated, and the process of platelets aggregation is triggered, which ultimately leads to thrombosis, ischaemic necrosis-irreversible damage of the allograft. The allograft is destroyed within minutes and hours after transplantation [12]. Acute rejection of graft usually develops within four weeks (weeks-to several month) after transplantation. Acute rejection is mediated mainly by T lymphocytes (T cell-mediated rejection –TCMR). Chronic rejection occurs later, within months to years after transplantation. It is manifest by vasculopathy and graft tissue fibrosis [10]. Acute TCMR develops approximately in 15% of kidney transplant recipients after transplantation. In this type of kidney rejection, graft tissue destruction is mediated by infiltrating CD8+ T cells. On activation by APCs, CD8+ T cells differentiate into CTLs. These cells release

granzymes and perforins that are the potent mediators of apoptosis. There are addition properties of granzymes such as induction of proinflammatory cytokine response and extracellular matrix degradation. As a result, these lead to inflammation and contribute graft rejection [26].

### **Concluding Remarks**

In this article we gave a brief overview of role cell death, particularly apoptosis, in immune system. There are many immunological processes that are associated with cell death. Today, we know that the cell death is necessary for the appropriate function of immune system, upon violation of which, pathological conditions can develop. But there is also adverse effect on transplantation that promotes graft rejection. Further more detailed research on the relationship between cell death and immune system will allow enhance understanding and knowledge of this relationship so far.

### **REFERENCES**

1. Akgul, C., & Edwards, S. W. (2003). Regulation of neutrophil apoptosis via death receptors. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*, 60(11), 2402–2408. 42
2. Alimonti, J. B., Shi, L., Bajjal, P. K. & Greenberg, A. H. Granzyme B induces BID-mediated cytochrome c release and mitochondrial permeability transition. *J. Biol. Chem.* 276, 6974–6982 (2001).61
3. Alves, N. L., Huntington, N. D., Rodewald, H.-R., & Di Santo, J. P. (2009). Thymic epithelial cells: the multi-tasking framework of the T cell “cradle.” *Trends in Immunology*, 30(10), 468–474. 36
4. Bajt, M. L., Cover, C., Lemasters, J. J., & Jaeschke, H. (2006). Nuclear Translocation of Endonuclease G and Apoptosis-Inducing Factor during Acetaminophen-Induced Liver Cell Injury. *Toxicological Sciences*, 94(1), 217–225. 27
5. Barry, M., & Bleackley, R. C. (2002). Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nature Reviews Immunology*, 2(6), 401–409. 60
6. Becker, L. E., Morath, C., & Suesal, C. (2016). Immune mechanisms of acute and chronic rejection. *Clinical Biochemistry*, 49(4-5), 320–323. 68
7. Bossi, G. & Griffiths, G. M. Degranulation plays an essential part in regulating cell surface expression of Fas ligand in T cells and natural killer cells. *Nat. Med.*5, 90–96 (1999) 62
8. Carthy, C. M., Yanagawa, B., Luo, H., Granville, D. J., Yang, D., Cheung, P., ... McManus, B. M. (2003). Bcl-2 and Bcl-xL overexpression inhibits cytochrome c release, activation of multiple caspases, and virus release following coxsackievirus B3 infection. *Virology*, 313(1), 147–157. 13
9. Chipuk JE, Kuwana T, Bouchier-Hayes L, Droin NM, Newmeyer DD, Schuler M, Green DR: Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. *Science* 2004, 303:1010-1014 15

10. Cornell, L. D., Smith, R. N., & Colvin, R. B. (2008). Kidney Transplantation: Mechanisms of Rejection and Acceptance. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 3(1), 189–220. 70
11. Cory, S., & Adams, J. M. (2002). The Bcl2 family: Regulators of the cellular life-or-death switch. *Nature Reviews. Cancer*, 2, 647–656. 9
12. Crudele, V., Picascia, A., Infante, T., Grimaldi, V., Maiello, C., & Napoli, C. (2011). Repeated immune and non immune insults to the graft after heart transplantation. *Immunology Letters*, 141(1), 18–27. 69
13. Daley, S. R., Teh, C., Hu, D. Y., Strasser, A., & Gray, D. H. D. (2017). Cell death and thymic tolerance. *Immunological Reviews*, 277(1), 9–20. 37
14. Derbinski, J., & Kyewski, B. (2010). How thymic antigen presenting cells sample the body's self-antigens. *Current Opinion in Immunology*, 22(5), 592–600. 41
15. Dewson G, Kratina T, Czabotar P, Day CL, Adams JM, Kluck RM. 2009. Bak activation for apoptosis involves oligomerization of dimers via their  $\alpha 6$  helices. *Mol Cell* 36: 696–703 20
16. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 35: 495-516, 2007. 6
17. Fisher, G. H., Rosenberg, F. J., Straus, S. E., Dale, J. K., Middleton, L. A., Lin, A. Y., ... Puck, J. M. (1995). Dominant interfering fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell*, 81(6), 935–946. 49
18. Fletcher, J. I., & Huang, D. C. S. (2008). Controlling the cell death mediators Bax and Bak: puzzles and conundrums. *Cell Cycle*, 7(1), 39–44. 32
19. Fuchs Y, et al. Live to die another way: modes of programmed cell death and the signals emanating from dying cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16:329–44. 1
20. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486–541. 3
21. Garner, T. P., Amgalan, D., Reyna, D. E., Li, S., Kitsis, R. N., & Gavathiotis, E. (2019). Small-molecule allosteric inhibitors of BAX. *Nature Chemical Biology*. 18
22. Golshayan, D., Buhler, L., Lechler, R. I., & Pascual, M. (2007). From current immunosuppressive strategies to clinical tolerance of allografts. *Transplant International*, 20(1), 12–24. 67
23. Golstein, P., & Griffiths, G. M. (2018). An early history of T cell-mediated cytotoxicity. *Nature Reviews Immunology*, 18(8), 527–535. 53
24. Grossman, W. J., Revell, P. A., Lu, Z. H., Johnson, H., Bredemeyer, A. J. and Ley, T. J. (2003). The orphan granzymes of humans and mice. *Curr. Opin. Immunol*. 15, 544-552 54
25. Halle, S., Halle, O., & Förster, R. (2017). Mechanisms and Dynamics of T Cell-Mediated Cytotoxicity In Vivo. *Trends in Immunology*, 38(6), 432–443. 52
26. Halloran, P. F., Venner, J. M., Madill-Thomsen, K. S., Einecke, G., Parkes, M. D., Hidalgo, L. G., & Famulski, K. S. (2017). Review: The transcripts associated with organ allograft rejection. *American Journal of Transplantation*, 18(4), 785–795. 71
27. Happonen, L., Strasser, A., & Cory, S. (2012). BH3-only proteins in apoptosis at a glance. *Journal of Cell Science*, 125(5), 1081–1087 31
28. Hohlbaum AM, Moe S. A. Marshak-Rothstein. Opposing effects of transmembrane and soluble Fas ligand expression on inflammation and tumor cell survival. *J Exp Med*. 2000;191: 1209-1220. 63
29. Holcik, M., Gibson, H., & Korneluk, R. G. (2001). APOPTOSIS, 6(4), 253–261. 23
30. Iqbal, F., Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 277–288. 5
31. Kelekar, A., & Thompson, C. B. (1998). Bcl-2-family proteins: the role of the BH3 domain in apoptosis. *Trends in Cell Biology*, 8(8), 324–330. 10
32. Kerr, J. F., Wyllie, A. H. & Currie, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer* 26, 239–257 (1972). 4
33. Khosravi-Far, R. (2004). Death receptor signals to the mitochondria. *Cancer Biology & Therapy*, 3(11), 1051–1057. 22
34. Kondos, S. C., Hatfaludi, T., Voskoboinik, I., Trapani, J. A., Law, R. H. P., Whisstock, J. C., & Dunstone, M. A. (2010). The structure and function of mammalian membrane-attack complex/perforin-like proteins. *Tissue Antigens*, 76(5), 341–351. 58
35. Kurobe, H., Liu, C., Ueno, T., Saito, F., Ohigashi, I., Seach, N., ... Takahama, Y. (2006). CCR7-Dependent Cortex-to-Medulla Migration of Positively Selected Thymocytes Is Essential for Establishing Central Tolerance. *Immunity*, 24(2), 165–177. 40
36. Kuwana, T., Olson, N. H., Kiessling, W. B., Peters, B., & Newmeyer, D. D. (2016). Pro-apoptotic Bax molecules densely populate the edges of membrane pores. *Scientific Reports*, 6(1). 16
37. Lau, C.-I., Yáñez, D. C., Solanki, A., Papaioannou, E., Saldaña, J. I., & Crompton, T. (2018). Foxa1 and Foxa2 in thymic epithelial cells (TEC) regulate medullary TEC and regulatory T-cell maturation. *Journal of Autoimmunity*, 93, 131–138. 35

38. Letai, A., Bassik, M. C., Walensky, L. D., Sorcinelli, M. D., Weiler, S., & Korsmeyer, S. J. (2002). Distinct BH3 domains either sensitize or activate mitochondrial apoptosis, serving as prototype cancer therapeutics. *Cancer Cell*, 2(3), 183–192 30
39. Lin, C. M., & Gill, R. G. (2016). Direct and indirect allograft recognition. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 21(1), 40–44. 66
40. Lockshin, R. A., and Williams, C. M. (1964). Programmed cell death – II. Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental muscles of silkworms. *J. Insect Physiol.* 10, 643–649. 2
41. Luna-Vargas, M. P. A., & Chipuk, J. E. (2016). The deadly landscape of pro-apoptotic BCL-2 proteins in the outer mitochondrial membrane. *The FEBS Journal*, 283(14), 2676–2689. 12
42. Mak, T. W., & Yeh, W.-C. (2002). *Arthritis Research*, 4(Suppl 3), S243. 46
43. MAK, T., & SAUNDERS, M. (2006). T Cell Differentiation and Effector Function. *The Immune Response*, 403–432. 55
44. Martínez-Feito, A., Melero, J., Mora-Díaz, S., Rodríguez-Vigil, C., Elduayen, R., González-Granado, L. I., ... Allende, L. M. (2016). Autoimmune lymphoproliferative syndrome due to somatic FAS mutation (ALPS-sFAS) combined with a germline caspase-10 (CASP10) variation. *Immunobiology*, 221(1), 40–47. 50
45. Martins, L. M., Iaccarino, I., Tenev, T., Gschmeissner, S., Totty, N. F., Lemoine, N. R., Downward, J. (2001). The Serine Protease Omi/HtrA2 Regulates Apoptosis by Binding XIAP through a Reaper-like Motif. *Journal of Biological Chemistry*, 277(1), 439–444. 26
46. Milhas, D., Cuvillier, O., Therville, N., Clavé, P., Thomsen, M., Levade, T., Ségui, B. (2005). Caspase-10 Triggers Bid Cleavage and Caspase Cascade Activation in FasL-induced Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 280(20), 19836–19842. 44
47. Moldoveanu T, et al. Many players in BCL-2 family affairs. *Trends Biochem Sci.* 2014;39:101–11. 8
48. Moll, U. M., Wolff, S., Speidel, D., & Deppert, W. (2005). Transcription-independent pro-apoptotic functions of p53. *Current Opinion in Cell Biology*, 17(6), 631–636. 14
49. Mühlberger I, Perco P, Fechete R, Mayer B, Oberbauer R (2009) Biomarkers in renal transplantation ischemia reperfusion injury. *Transplantation* 88(3S):S14–S19. 65
50. Nainu, F., Shiratsuchi, A., & Nakanishi, Y. (2017). Induction of Apoptosis and Subsequent Phagocytosis of Virus-Infected Cells As an Antiviral Mechanism. *Frontiers in Immunology*, 8. 51
51. Niu, N., & Qin, X. (2013). New insights into IL-7 signaling pathways during early and late T cell development. *Cellular & Molecular Immunology*, 10(3), 187–189. 38
52. Opferman, J. T., Letai, A., Beard, C., Sorcinelli, M. D., Ong, C. C., & Korsmeyer, S. J. (2003). Development and maintenance of B and T lymphocytes requires antiapoptotic MCL-1. *Nature*, 426(6967), 671–676. 39
53. Osińska, I., Popko, K., & Demkow, U. (2014). Perforin: an important player in immune response. *Central European Journal of Immunology*, 1, 109–115. 57
54. Penninger, J. M., & Kroemer, G. (2003). Mitochondria, AIF and caspases — rivaling for cell death execution. *Nature Cell Biology*, 5(2), 97–99. 24
55. Petros, A. M., Olejniczak, E. T., & Fesik, S. W. (2004). Structural biology of the Bcl-2 family of proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1644(2-3), 83–94. 11
56. Pihan P, et al. BCL-2 family: integrating stress responses at the ER to control cell demise. *Cell Death Differ.* 2017;24:1478–87. 7
57. PIPKIN, M., & LIEBERMAN, J. (2007). Delivering the kiss of death: progress on understanding how perforin works. *Current Opinion in Immunology*, 19(3), 301–308. 59
58. Plaetzer, K., Kiesslich, T., Oberdanner, C., & Kramer, B. (2005). Apoptosis Following Photodynamic Tumor Therapy: Induction, Mechanisms and Detection. *Current Pharmaceutical Design*, 11(9), 1151–1165. 21
59. Rodrigues, V., Cordeiro-da-Silva, A., Laforge, M., Ouaisi, A., Akharid, K., Silvestre, R., & Estaquier, J. (2014). Impairment of T Cell Function in Parasitic Infections. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(2), e2567. 48
60. Sarosiek, K. A. et al. BID preferentially activates BAK while BIM preferentially activates BAX, affecting chemotherapy response. *Mol. Cell* 51, 751–765 (2013). 33
61. Scaffidi, C., Schmitz, I., Zha, J., Korsmeyer, S. J., Kramer, P. H., & Peter, M. E. (1999). Differential Modulation of Apoptosis Sensitivity in CD95 Type I and Type II Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 274(32), 22532–22538. 45
62. Shamas-Din, A., Kale, J., Leber, B., & Andrews, D. W. (2013). Mechanisms of Action of Bcl-2 Family Proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(4), a008714–a008714. 19
63. Singh, R., Letai, A., & Sarosiek, K. (2019). Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 28
64. Thapa, P., & Farber, D. L. (2019). The Role of the Thymus in the Immune Response. *Thoracic Surgery Clinics*. 34
65. Ting, A. T., & Bertrand, M. J. M. (2016). More to Life than NF-κB in TNFR1 Signaling. *Trends in Immunology*, 37(8), 535–545. 43

66. Trapani, J. A. (2001). *Genome Biology*, 2(12), reviews3014.1.56
67. Willis, S. N., & Adams, J. M. (2005). Life in the balance: how BH3-only proteins induce apoptosis. *Current Opinion in Cell Biology*, 17(6), 617–625. 17
68. Wong, W. W.-L., & Puthalakath, H. (2008). Bcl-2 family proteins: The sentinels of the mitochondrial apoptosis pathway. *IUBMB Life*, 60(6), 390–397. doi:10.1002/iub.51 29
69. Wood, K. J., Zaitso, M., & Goto, R. (2013). Cell Mediated Rejection. *Transplantation Immunology*, 71–83. 64
70. Zhan, Y., Carrington, E. M., Zhang, Y., Heinzl, S., & Lew, A. M. (2017). Life and Death of Activated T Cells: How Are They Different from Naïve T Cells? *Frontiers in Immunology*, 8. 47
71. Zou, H., Yang, R., Hao, J., Wang, J., Sun, C., Fesik, S. W., ... Armstrong, R. C. (2002). Regulation of the Apaf-1/Caspase-9 Apoptosome by Caspase-3 and XIAP. *Journal of Biological Chemistry*, 278(10), 8091–8098 25

**Bilkay Bashturk, MD, PhD,**  
*Baskent University,*  
*Department of “Immunology”,*  
*Ankara, Turkey*

**Daxil olub 20.05. 2022**



## **HAMILƏLİK DÖVRÜNDƏ COVID-19 İNFEKSİYASI**

**Süleymanova G.T.**

*Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,  
“Mamalıq və ginekologiya” kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

***Açar sözlər:** COVID-19, SARS-CoV-2, hamilə qadınlar, immunoloji dəyişikliklər, diaqnostika, simptomlar*

İcmal məqalədə hamilə qadınlarda COVID-19 gedişatı haqqında məlumatlar araşdırılmış və müəllifin şəxsi kliniki müşahidəsi təqdim edilmişdir. 2019-cu il koronavirus xəstəliyi (COVID-19) pandemiyası başlayandan bəri hamilə qadınlarda xəstəlik və ölüm riskini artıracaq hamiləlik şəkərli diabet və hipertoniya kimi yanaşı xəstəliklərin monitorinqinə xüsusi diqqət yetirilir. Təng-nəfəslik və öskürək kimi bəzi simptomlar hamilə olmayan qadınlarda görülənlərə bənzəyirdi, lakin qızdırma, baş ağrısı, əzələ ağrıları, üşütmə və ishal daha az rast gəlinirdi. Ədəbiyyatda təqdim olunan məlumatların təhlili göstərir ki, vaxtından əvvəl doğuş və Keyseriyyə kəsiyi daha çox COVID-19 diaqnozu qoyulmuş hamilə qadınlarda rast gəlinir. İnfeksiya həm ana, həm də döl üçün əhəmiyyətli bir sağlamlıq və həyatı təhdid edən amildir, lakin əlavə araşdırmalara ehtiyac var.

Hal-hazırda dünya yeni bir xəstəliklə üzləşdi – 2019 koronavirusu (COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-cu ilin dekabrında Çinin Uhan şəhərində başladı). O vaxtdan virus dünyanın bütün ölkələrinə yayıldı və Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) son məlumatlarına görə 5,5 milyon insanı yoluxdurub və 90 mindən çox insanın ölümünə səbəb olub [1]. Yoluxmanın və ölüm faizinin göstəriciləri

daha yüksək ötürmə qabiliyyəti sayəsində gündəlik dəyişir.

Yeni koronavirus infeksiyası, dünyada artan halların davam edən tendensiyası ilə qlobal bir pandemiyadır. Virus hər kəsə yoluxa bilər, ancaq hamilə qadınlar orqanizmdəki fizioloji dəyişikliklərə görə daha həssas ola bilər. Bununla belə, bəzi tədqiqatlar hamilə qadınların COVID-19 infeksiyasına ümumi populyasiyadan daha həssas olmadığını göstərdi [2, 3]. Lakin, hamiləliyin II trimestrində tez-tez ortaya çıxan yanaşı xəstəliklərin olması (məsələn, diabet və xroniki hipertoniya), həmçinin ananın yaşının artması və yüksək bədən kütləsi indeksi (BMI) COVID-19 şiddətli simptomlarının inkişaf riskini artırır [4]. 26 iyun 2020-ci il tarixli, 8.207 hamilə qadının koronavirus infeksiyasını təsdiqlədiyini xatırladan hesabat, hamilə qadınlarda hamilə olmayan xəstələrə nisbətən ağır COVID-19 simptomları inkişaf riskinin artdığını aşkar edərək bu düşüncəni dəyişdirdi [5, 6]. Bu müşahidələri J. Allotey et al. [4] və A. Khali et al. [7] böyük meta-analiz də dəstəkləyir. Koronavirus infeksiyası zahıların 9%-dən [5] 13,5%-ə qədərində qeydə alınır [8], hamilə qadınlarda xəstəliyin asimptomatik gedişi halların 90% qədər qiymətləndirilir [8]. Bundan başqa, COVID-19-un ağır simptomlarına görə

hamilələr daha tez-tez intensiv terapiyanın bölməsinə düşürdülər və ağciyərin süni ventilyasiyasına ehtiyac duyurdular. Alimlər həmçinin qeyd edirlər ki, COVID-19 simptomlarıyla hamilə qadınlarda sağlam qadınlara nisbətən daha tez spontan vaxtından əvvəl doğuşa sahib olduqlarını və yeni doğulmuş körpələrin neonatal şöbələrdə dəstəyə ehtiyaclarının daha çox olduğunu da qeyd etdilər [4].

Bu məqalənin məqsədi hamilə qadınlarda COVID-19 gedişi, immunoloji dəyişikliklər, diaqnoz, simptomlar, uşaqlıqdaxili və transplental ötürülmə, müalicə variantları barədə mövcud məlumatları nəzərdən keçirmək idi.

Dünyadakı müşahidələr göstərir ki, SARS-CoV-2 virusunun inkubasiya müddəti infeksiyadan 2 gündən 14 günədək olur və klinik cəhətdən asimptomatik ola bilər və ya xəstələrdə orta və ağır simptomlar inkişaf edə bilər [9]. Anqiotenzin çevirən ferment-2 (ACE2) reseptoru SARS-CoV-2 hədəf hüceyrələrinin infeksiyasında mühüm rol oynayır [10]. Bu reseptorun ekspressiyası tip 2 alveolyar hüceyrələrdə olduğu kimi böyrəklərin, qida borusunun və ürəyin hüceyrələrində [11] və az miqdarda monosit və makrofaqlarda müşahidə olunur [12]. Yüngül SARS-CoV-2 infeksiyası zamanı həm anadangəlmə, həm də adaptiv immun reaksiyalar bir-biri ilə sinergetik şəkildə qarşılıqlı təsir göstərir; lakin ağır infeksiya vəziyyətində, immun cavablarının nəzərə çarpan tənzimlənməsinin pozulması qeyd edilir [13]. Ağır və yüngül COVID-19 ilə pasiyentlərdə leykositlərin ümumi sayının, xüsusilə neytrofillər və neytrofil/limfosit münasibətinin, əhəmiyyətli artması, eyni zamanda makrofaqların, bazofillərin və eozinofillər səviyyələrinin azalması müşahidə edilmişdir. Ağır vəziyyətdə pasiyentlərin əksəriyyətində limfositlərin miqdarının əhəmiyyətli azalmasıyla olan

limfopeniya inkişaf etdi, əsasən T-hüceyrələrin CD4<sup>+</sup>, T-hüceyrələrin CD8<sup>+</sup>, tənzimləyici T hüceyrələri, NK-hüceyrələri və B-hüceyrələr. COVID-19-un yüngül hallarda, tənzimləmənin bu pozulmaları ağır hallarda olduğu kimi deyil [13, 14]. Bu balanssızlıq səbəbi ilə iltihabönü sitokinlərin kütləvi sərbəstliyi meydana gəlir, "sitokin fırtınası" adlanan fenomen baş verir, o vaxt tənzimləmənin və immun cavabının yatırılmasının mexanizmləri, yəqin ki, pozulmuşdur. Tədqiqatlar xüsusilə IL-6 səviyyəsinin yüksək artımı göstərir ki, bu da kəskin, ölümcül hallarda yüngül hallara nisbətən daha yüksəkdir. COVID-19 ana-döl interfeysində immun cavablarını dəyişdirə və bununla da onların rifahına təsir göstərə bilər [15]. Tədqiqatlar, COVID-19-un kəskin gedişində populyasiyada Th17 əhəmiyyətli artımın yaratdığı Treg / Th17 nisbətindəki pozulma və azalmasını göstərir. Bu cəhət, Treg hüceyrələrinin allogren dölün inkişafına imkan verdiyinə və Th17 hüceyrələrinin patogenlər tərəfindən infeksiyaya qarşı qoruduğuna görə hamilə qadınlar üçün xüsusilə vacibdir. Treg/Th17 normal nisbəti, embrion implantasiyası və sağlam hamiləlik üçün həlledici əhəmiyyətə malikdir, deməli bu tarazlıq Treg hüceyrələrinin tərəfinə yerini dəyişib ki, ana və dölün immun toleranlığını təmin etsin [16, 17]. Beləliklə, Treg/Th17 nisbətinin azalması hamiləliyin düşüklü, preeklampsiya (PE) və vaxtından əvvəl doğuş kimi ağırlaşmaları ilə bağlıdır [17]. Nəzərə alınmalıdır ki, COVID-19 zamanı müşahidə edilən Treg hüceyrələrin miqdarının azalması və Th17 hüceyrələrin artımı ilə yanaşı bəlkə ən azı, qismən, xüsusilə daha ağır hallarda, düşüklərin, vaxtından əvvəl doğuş və ya PE-nin səbəbi ola bilər.

ÜST-nin tövsiyələrinə görə, SARS-CoV-2 virusunun aşkarlanması poliklinik xəstələrdə

burun-udlaq və ağız boşluğundan, bəlgəmdən və ya endotraxeal aspiratdan və ya bronxoalveolyar çıxıntının yaxmalarının köməyi ilə edilə bilər [18]. B. Böger et al. [19] meta-analizinə görə, virus aşkar etmək üçün nəcis / yaxma, sidik və plazmada aparılan RT-PZR testləri, bəlgəm, burun-udlaq aspirat və boğazdan yaxmada aparılan testlər daha az həssas idi. Yaxmaların müxtəlif tiplərinin arasında həssaslıqda fərq xəstəliyin inkişaf edilməsinin dərəcəsiindən asılı ola bilər. Bununla belə, bəzi tədqiqatlar COVID-19 üçün yanlış mənfi nəticələrin riskinin təxminən 30-40% olduğunu göstərir. Ən azı 24 saat aralığında aparılan ardıcıl iki testdə SARS-CoV-2 nuklein turşusu aşkar edilmirsə, nəticə mənfi hesab edilə bilər [20].

COVID-19 diaqnostikası döş qəfəsinin rentgeni və kompyüter tomoqrafiyası (KT) da əhatə edir. Lakin, J. Salameh et al. [21] KT-na əsaslanaraq SARS-CoV-2 infeksiyasının müsbət nəticəsinin 86%-xəstələrdə və sağlam insanların 82%-sində əldə edilə biləcəyini qeyd etdi. Simptomsuz infeksiya inkişaf riskinin yüksək olması səbəbindən ÜST SARS-CoV-2 xəstəsi ilə təmasda olan bütün hamilə qadınları müşahidə etməyi tövsiyə edir [22]. B. Bianco et al. [23] hamilə qadınları və doğuş zamanı onları müşayiət edəcək şəxsləri təyin olunmuş doğuş gündən 1 gün əvvəl COVID-19 inkişafı üçün müayinə etdilər və simptomsuz COVID-19 hamilə qadınların 15,5%-də və müşayiət edənlərin 9,6%-də diaqnoz qoyulduğunu bildirdilər [23].

Teles Abrao Trad et al. [24] icmalına görə, hamilə qadınlarda SARS-CoV-2 infeksiyasının ən çox görülən simptomlar hərərət (57,6%), öskürək (31,7%), tənqəfəslik (13,7%) və mədə-bağırsaq xəstəlikləri (20,9%) olmuşdur. Öz növbəsində, J. Brandt et al. [25], yüngül

COVID-19 olan hamilə qadınlarda ən tez-tez rast gəlinən simptomlardan qızdırma (24,1%), öskürək (25,9%) və mialgiyanı (9,3%) qeyd etmişlər, ağır və ya kritik COVID-19 olan hamilə qadınlarda isə ən çox rast gələn simptomlar öskürək (100%), tənqəfəslik (85,7%) və qızdırma (71,4%) idi. Bundan əlavə, perinatal dövrdə və ondan dərhal sonra tez-tez xəstəliyin əlamətlərinin güclənməsi olur. R. Khoury et al. [26] göstərmişdir ki, hamilə qadınların 61,4%-i xəstəxanaya müraciət zamanı heç bir COVID-19 əlaməti təzahür olunmamışdır. Tədqiqatlar ayrıca simptomları olan hamilə qadınların simptomsuz qadınlara nisbətən erkən doğuş və ya qeysər əməliyyatı keçirmə ehtimalı daha yüksək olduğunu göstərdi [26]. SARS-CoV-2 infeksiyasının kəskin gedişini müşayiət edən iltihabönu sitokinlər fırtınası ilə əlaqələndirilə bilər.

COVID-19-a yoluxmuş bir hamilə qadına dair öz müşahidəmizi qısa şəkildə təqdim edirik. Xəstə S., 38 yaş, təkrar hamilə, ilk doğan. Anamnezdə ilk hamiləlik qadının istəyi ilə tibbi abortla sona çatdı. Hamiləliyin 37-38 həftəlikdə COVID-19 ilə yoluxmuşdur. Xəstəliyin ilk klinik təzahürləri temperaturun 37,5-38,8°C-yə yüksəlməsi ilə müşayiət olunan 14 gün davam edən bol tərləmə, qoxu itkisidir. Səhhətinin pisləşdiyini, öskürəyin göründüyü və temperaturun qalxdığını nəzərə alaraq xəstəliyin başlanğıcından 11-ci gündə xəstəxanaya yerləşdirildi. Xəstəxanada, terapiya və hamilə qadının rifahının yaxşılaşdırılmasından sonra qeysər kəsiyi əməliyyatı edildi. Yenidoğulmuş oğlan sağlam, heç bir fəsad yoxdur. Zahının vəziyyəti qənaətbəxşdir. Müşahidə davam edir.

**Yekun.** Aparılmış təhlilin əsasında qeyd etmək lazımdır ki, ölüm və xəstələrin əlaqəli klinik xüsusiyyətləri barədə həkimlərə məlumat verilməlidir, çünki infeksiya simptomlarının

başlanğıcından ölümə qədər olan orta müddət 2 həftədən az ola bilər.

Digər xəstə populyasiyalarında olduğu kimi, hamilə qadınlarda COVID-19 gedişatının ən vacib təyinedicisi yaş və, əsasən hamiləliyin II və III trimestrlərində, hestasion hipertensiya, diabet və xolestaz kimi yanaşı xəstəliklərin olmasıdır. COVID-19-un hamilə qadınlar arasında infeksiya və ölüm riskini artırdığı barədə hələ bir təsdiq yoxdur. Bununla belə, hamilə qadınlarda daha ciddi simptomların inkişaf riski artmışdır. Hal-hazırda nəzərdən keçirilən optimal diaqnostika (rentgen və KT) və müalicə (antibiotik və immunoterapiya) hamilə qadınlara dölə və doğuşdan sonrakı qidalanmaya zərərləri səbəbindən tətbiq edilə

bilməz. Bu, hamilə qadınlarda, xüsusən daha ağır simptomları olanlarda diaqnostik və terapevtik prosedurları təxirə sala bilər. Hamilə qadınlar üçün skrining testləri, dölün şaquli yoluxma potensialına görə vacibdir, bu da ananın immun statusunun vəziyyətini bilməklə qarşısını ala bilər. Bununla belə, az sayda elmi hesabat, SARS-CoV-2 infeksiyasının hamilə qadınlar və yenidoğulmuş uşaqlar üzərində riskini və təsirini tam qiymətləndirməyə imkan vermir. Bu səbəbdən əlavə müşahidələrə ehtiyac var və bunlara əsasən həm ananın, həm də dölün və ya yenidoğulmuş uşağın təhlükəsizliyini yaxşılaşdıran nəticələr və ya tövsiyələr verilə bilər.

## ƏDƏBİYYAT

1. WHO Weekly epidemiological update on COVID-19 - 11 May 2021
2. Mazur-Bialy A.I. Pregnancy and Childbirth in the COVID-19 Era - The Course of Disease and Maternal-Fetal Transmission / Mazur-Bialy A.I., Kołomańska-Bogucka D., Tim S., Oplawski M. // *J Clin Med.*, - 2020, 9(11), - p. 37-49
3. Ryan G.A. Clinical update on COVID-19 in pregnancy: A review article / Ryan G.A., Purandare N.C., McAuliffe F.M., Hod M., Purandare C.N. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, - 2020. 46, - p. 1235-1245
4. Allotey J. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis / Allotey J., Stallings E., Bonet M. [et al.] // *BMJ*, - 2020. 370, - p. m3320.
5. Ellington S., Strid P., Tong V.T. [et al.] Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status-United States, 22 January–7 June 2020 / Ellington S., Strid P., Tong V.T. [et al.] // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020. 69, - p. 769–775
6. Chen H. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: A retrospective review of medical records / Chen H., Guo J., Wang C. [et al.] // *Chen H., Guo J., Wang C. et al. // Lancet*, - 2020. 395, - p. 809–815
7. Khalil A. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes / Khalil A., Kalafat E., Benlioglu C. [et al.] // *EClinicalMedicine*. 2020. 25, - p. 100446.
8. Sutton D., Fuchs K., D'Alton M., Goffman D. Universal Screening For SARS-Cov-2 In Women Admitted for Delivery / Sutton D., Fuchs K., D'Alton M., Goffman D. // *N. Engl. J. Med.* 2020. 382, - p. 2163–2164
9. Lauer S., Grantz K., Bi Q. [et al.] The Incubation Period Of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation And Application / Lauer S., Grantz K., Bi Q. [et al.] // *Ann. Intern. Med.*, - 2020. 172, - p. 577–582
10. Hoffmann M. SARS-Cov-2 Cell Entry Depends on ACE2 And TMPRSS2 And Is Blocked By A Clinically Proven Protease Inhibitor / Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. [et al.] // *Cell*. 2020. 181, - p. 271–280.e8
11. Zou X., Chen K., Zou J. [et al.] Single-Cell RNA-Seq Data Analysis on The Receptor ACE2 Expression Reveals the Potential Risk Of Different Human Organs Vulnerable To 2019-Ncov Infection / Zou X., Chen K., Zou J. [et al.] // *Front. Med.* 2020.14, - p. 185–192
12. Chan J. Genomic Characterization Of The 2019 Novel Human-Pathogenic Coronavirus Isolated From A Patient With Atypical Pneumonia After Visiting Wuhan / Chan J., Kok K., Zhu Z. [et al.] // *Emerg. Microbes Infect.?* - 2020. 9, - p. 221–236.
13. Tufan A., Avanoğlu Guler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, Immune System Response, Hyperinflammation And Repurposing Antirheumatic Drugs / Tufan A., Avanoğlu Guler A., Matucci-Cerinic M. // *Turk. J. Med. Sci.*

2020. 50, - p. 620–632
14. Qin C. Dysregulation Of Immune Response In Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) In Wuhan, China / Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S. [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2020. 71, - p. 762–768
  15. Liu H., Wang L., Zhao S. [et al.] Why Are Pregnant Women Susceptible To COVID-19? An Immunological Viewpoint / Liu H., Wang L., Zhao S. [et al.] // J. Reprod. Immunol. 2020. 139, - p. 103122
  16. Jørgensen N., Persson G., Hviid T. The Tolerogenic Function Of Regulatory T Cells In Pregnancy And Cancer / Jørgensen N., Persson G., Hviid T. // Front. Immunol. 2019. 10, - p. 911
  17. Muyayalo K.P. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes / Muyayalo K.P., Huang D.H. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. 2020:e13304
  18. World Health Organization Laboratory Testing for Coronavirus Disease (COVID-19) in Suspected Human Cases: Interim Guidance. [(accessed on 22 October 2020)];2020 Mar 19; Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
  19. Böger B. Systematic Review with Meta-Analysis Of The Accuracy Of Diagnostic Tests For COVID-19 / Böger B., Fachi M., Vilhena R. [et al.] // Am. J. Infect. Control. 2020. 49(1), - p. 21-29.
  20. Giri B., Pandey S., Shrestha R. [et al.] Review of Analytical Performance Of COVID-19 Detection Methods / Giri B., Pandey S., Shrestha R. [et al.] // Anal Bioanal Chem. 2021. 413(1), - p. 35–48
  21. Salameh J., Leeftang M., Hooft L., Islam N., McGrath T., van der Pol C., Frank R., Prager R., Hare S., Dennie C., et al. Thoracic Imaging Tests For The Diagnosis Of COVID-19 // Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 30;9:CD013639. DOI: 10.1002/14651858.CD013639.pub2.
  22. World Health Organization. Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance, 27 May 2020. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020.
  23. Bianco A. Testing of Patients and Support Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Before Scheduled Deliveries / Bianco A., Buckley A.B., Overbey J. [et al.] // Obstet. Gynecol. 2020.136, - p. 283–287
  24. Teles Abrao Trad A. Complications and outcomes of SARS-CoV-2 in pregnancy: Where and what is the evidence? / Teles Abrao Trad A., Ibiroga E.R. [et al.] // Hypertens. Pregnancy. 2020. 39, - p.:361–369.
  25. Brandt J., Hill J., Reddy A. [et al.] Epidemiology of Coronavirus Disease 2019 In Pregnancy: Risk Factors and Associations With Adverse Maternal And Neonatal Outcomes / Brandt J., Hill J., Reddy A. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. 2021. 224(4), - p. 389.e1–389.e9.
  26. Khoury R. Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers/ Khoury R., Bernstein P.S., Debolt C. [et al.] // Obstet. Gynecol. 2020.136, - p. 273–282

## **РЕЗЮМЕ**

### **ИНФЕКЦИЯ COVID-19 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

**Сулейманова Г.Т.**

*Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева,  
Баку, Азербайджан*

В обзорной статье рассмотрены имеющиеся данные о течении COVID-19 у беременных женщин и приведены личные клинические наблюдения автора. С начала пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) особое внимание уделялось беременным женщинам и мониторингу сопутствующих заболеваний, таких как гестационный диабет и гипертония, которые могут увеличить риск заболевания и смерти. Некоторые симптомы, такие как одышка и кашель, были аналогичны тем, что наблюдались у небеременных женщин. Но лихорадка, головная боль, мышечные боли, озноб и диарея наблюдались реже. Коронавирусная инфекция является важным фактором, угрожающим здоровью и жизни как матери, так и плода, и нам необходимо проводить дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, беременные, иммунологические изменения, диагностика, симптомы

**SUMMARY**

**COVID-19 INFECTION DURING PREGNANCY**

**Suleymanova G.T.**

*Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named by A.Aliyev,  
Department of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan*

The review article reviews the available data on the course of COVID-19 in pregnant women and provides the author's personal clinical observation. Since the outbreak of the Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic, special attention has been paid to pregnant women and monitoring of comorbid conditions, such as gestational diabetes and hypertension, which can increase the risk of illness and death. Some symptoms, such as shortness of breath and cough, were similar to those seen in non-pregnant women, but fever, headache, muscle aches, chills, and diarrhea were less common. Coronavirus infection is an important factor threatening the health and life of both mother and fetus, and we need to conduct further research.

**Keywords:** *COVID-19, SARS-CoV-2, pregnant women, immunological changes, diagnosis, symptoms*

**Süleymanova G.T.,**  
*Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, assistent*  
*Ə.Əliyeva adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,*  
*"Mamalıq və ginekologiya" kafedrası*  
nurangizhaciyeva@gmail.com

**Daxil olub 17.04.2022**

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

**Фараджева С.А.**

*Азербайджанский Медицинский Университет,  
кафедра «Легочных заболеваний», Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** COVID-19, клинические особенности

### **Введение**

В результате социально-экономических и экологических преобразований, происходящих в мире, в окружающей среде наблюдается рост патогенных микроорганизмов с измененной популяционной структурой. Причина возникновения и распространения возбудителей связана с генетическими и биохимическими механизмами их жизнедеятельности. За счет своей вирулентности и контагиозности, антигенно измененные микроорганизмы представляют опасность для людей. От трансмиссии патогенного агента будет зависеть эпидемическая ситуация. Галопирующий рост внезапно возникшей проблемы под названием COVID-19, вызванное возбудителем из семейства коронавирусов, на протяжении длительного времени держит в напряжении все мировое сообщество [1-5]. Выявление эпидемиологических особенностей новой коронавирусной инфекции COVID-19, поможет определить закономерности эпидемического процесса в отдельно взятом регионе [6-9].

**Целью** нашей работы явилось проведение описательного анализа госпитализированных больных лиц с COVID-19, находящихся на стационарном лечении в «Ени клиника» с рассматриваемой проблемной

патологией среди различных возрастных групп населения, проживающих в различных административно-территориальных регионах Азербайджана.

### **Метод и материалы исследования**

Были использованы данные собственного наблюдения, состоящих из больных лиц, находящихся на стационарном лечении в «Ени клиника» г. Баку. Начиная с момента первой вспышки заболевания в Азербайджане, в «Ени клиника» за апрель-декабрь месяцы было зарегистрировано 3256 больных различных возрастных групп и гендерной принадлежности. За исключением 8-х пациентов, все больные были гражданами Азербайджана, проживающие в различных административно-территориальных регионах страны.

Верификация диагноза произведена на основании полученного положительного результата на наличие SARS-CoV-2 путем забора из носоглотки биологического материала с последующим проведением метода ПЦР в реальном времени. Клинические данные с учетом жалоб больных и их эпидемиологического анамнеза являлись косвенными параметрами в подтверждении диагноза. Проведенные необходимые лабораторно-инструментальные методы исследо-

вания давали нужное направление в выборе правильной тактики лечения с индивидуализированным подходом к каждому из больных. В состав больных входили лица детского и взрослого населения. На основании архивных данных, используя описательно-аналитический метод, проведен ретроспективный анализ за девять месяцев (апрель-декабрь) 2020 г. Выборка представлена взрослым контингентом в количестве 3166 (97,2%) человек, а также детьми и подростками в количестве 90 (2,8%) человек. Материал статистически обработан. Произведен расчет описательной статистики с определением среднего значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), медианы ( $Me$ ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ) к ним, что позволяет экстраполировать выборочные данные на генеральную совокупность, а также определены интерквартильные диапазоны ( $Q=25$ - $Q=75\%$ ), минимальные и максимальные величины показателей ( $Min$ - $Max$ ). Для выявления статистической значимости между определенными факторами, был рассчитан относительный риск (ОР) с 95% ДИ к нему. Различия оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Расчет производили с помощью программного приложения Microsoft Excel.

### **Результаты и обсуждение материала**

Изучая эпидемическую ситуацию по COVID-19 среди населения, проживающего на территории Азербайджана за 2020 г., нами был проведен собственный эпидемиологический анализ среди больных с новой коронавирусной инфекцией, поступивших в

«Ени клиника» за данный период времени (апрель-декабрь месяцы). Наблюдая за степенью распространенности инфекционного заболевания, вызванного SARS-CoV-2, отмечались скачкообразные подъемы с резким увеличением новых случаев болезни в определенные времена года. Было установлено, что наибольшее число поступивших в клинику больных с COVID-19 наблюдались в июнь-июль и ноябрь-декабрь месяцы, что в среднем составило 642,5 (19,7%) и 624,5 (19,2%) случаев (6,42 и 6,24 на 100 тыс. населения соответственно). Летальность же в эти месяцы приравнивалась 19,7% и 23,0% соответственно. Наименьшее количество поступивших в «Ени клиника» пациентов с COVID-19, было зафиксировано в осеннее время года, а именно в сентябре-октябре месяцы (2,2% и 3,2% соответственно). Показатель заболеваемости в эти месяцы составил 0,73 и 1,03 на 100 тыс. населения. Темп прироста или же снижение заболеваемости иллюстрирует таблица 1.

Таблица 2 отражает средние значения основных эпидемиологических показателей – заболеваемости и летальности. Полученный коэффициент вариации ( $Cv$ ) указывает на выраженный разброс цифр, что характеризует неоднородность изучаемых параметров среди всех категорий больных.

Все больные с COVID-19 были сортированы по гендерно-возрастным показателям. 1563 (49,4%) человек были лица мужского пола и 1603 (50,6%) – женского. Удельный вес всех детей и подростков (0-19 лет) составил 2,8%. Из детей и подростков было 46 (51,1%) мальчиков и 44 (48,9%) девочек.



Таблица 1

Абсолютные и динамические показатели заболеваемости COVID-19 среди госпитализированных больных «Ени клиника» за апрель-декабрь месяцы 2020 г.

Месяцы	Количество больных	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель наглядности %	Показатель роста (снижения) %	Темп роста (снижения) %	Значение 1% прирост
Апрель	125	-	100,0	-	-	-
Май	227	102,0	181,6	181,6	81,6	1,3
Июнь	660	433,0	528,0	290,7	190,7	2,3
Июль	625	-35,0	500,0	94,7	-5,3	6,6
Август	176	-449,0	140,8	28,2	-71,8	6,3
Сентябрь	117	-59,0	93,6	66,5	-33,5	1,8
Октябрь	77	-40,0	61,6	65,8	-34,2	1,2
Ноябрь	773	696,0	618,4	1003,9	903,9	0,8
Декабрь	476	-297,0	380,8	61,6	-38,4	7,7

Таблица 2

Показатели заболеваемости и летальности от COVID-19 среди всех категорий больных, госпитализированных в стационар «Ени клиника»

Количество зараженных людей SARS-CoV-2	Показатели					
	Абс. число	Удельный вес, %	M±m	Me 95%ДИ	IQR	Cv, %
Всего зараженных	3256	100	361,78±96,02	227 [117-660]	521,5	75,07
Выздоровевшие	2934	90,1	326±84,73	214 [103-598]	465	84,73
Умершие	322	9,9	40,25±12,08	37,5 [4-89]	50	79,39

**Примечание:** M – средняя арифметическая; m – средняя ошибка; Me – медиана; ДИ – доверительный интервал; IQR – интерквартильный диапазон; Cv – коэффициент вариации.

Сопоставляя количество мужчин и женщин, а также мальчиков и девочек, различия статистически не значимы,  $p > 0,05$ . Доля выздоровевших больных и уровень летальности зависело от возраста пациентов. В различных возрастных группах заболеваемость новой коронавирусной инфекцией существенно отличается. В основном болеют лица, возрастная категория которых составляет 50-59 лет (25,6%) и 60-69 лет (26,5%). Как видно из таблицы 3 наибольшее число случаев заболевания зафиксиро-

вано у лиц активного и трудоспособного возраста, что можно связать со сферой их деятельности. Аналогичные данные наблюдаются и в зарубежных исследованиях [10,11]. Меньше всего было больных детей и подростков (2,8%) и лиц пенсионного возраста – 70-79 лет и 80 и > (7,8% и 3,3% соответственно). Из 3256 пациентов 90,1% имели благоприятный исход, 9,9% были больные со смертельным исходом. Среди них соотношение мужчин к женщинам составило 1,4:1 (58,4% и 41,6%).

**Распределение больных с COVID-19 по возрастным категориям с разными исходами заболевания за апрель-декабрь месяцы 2020 г.**

Возрастные группы	Категория больных с COVID-19					
	Больные с COVID-19 с благоприятным исходом n=2934/90,1%		Больные с COVID-19 с летальным исходом n=322/9,9%		Общее число больных с COVID-19 n=3256/100%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-9 лет	32	1,1	-	-	32	1,0
10-19 лет	58	2,0	-	-	58	1,8
20-29 лет	162	5,5	4	1,2	166	5,1
30-39 лет	440	15,0	6	1,9	446	13,7
40-49 лет	472	16,1	30	9,3	502	15,4
50-59 лет	774	26,4	60	18,6	834	25,6
60-69 лет	735	25,0	120	37,3	855	26,3
70-79 лет	191	6,5	63	19,6	254	7,8
80 и >	70	2,4	39	12,1	109	3,3

При количественном сравнении гендерных признаков, получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Риск и вероятность наступления смерти среди больных мужского пола выше, чем среди женщин, ОР=1,4 [1,17-1,78]. Сходное распределение наблюдаются и в других публикациях.

Таблица 3 наглядно демонстрирует, что основную часть выздоровевшей категории пациентов составили лица в возрасте 50-59 лет (26,4%). Среди умерших же возраст больных был в пределах 60-69 лет (37,3%). Возрастная медиана среди пациентов мужского пола составила 65 [95%ДИ:64-67] лет при IQR=14. У женщин данный показатель был равен 64,5 [95%ДИ:62-67] лет при IQR=15 ( $p > 0,05$ ). Такая тенденция прослеживается и в исследованиях, проведенные в других странах мира [12-16].

Обследуемые имели различные места постоянного проживания. В большинстве своем это были жители Баку – 2578 (79,2%),  $p < 0,0001$ . Наименьшее число сос-

тавили больные, проживающие в других странах мира – 8 (0,2%). В таблице 4 представлены возрастные параметры с учетом их места проживания.

У всех умерших основной причиной наступления смерти была 2-х сторонняя тотальная вирусная пневмония. Вероятность наступления смерти увеличивалась в 1,7 раза среди умерших лиц, имеющих коморбидные болезни. К рискам развития неблагоприятного исхода у больных с COVID-19 относились сопутствующие хронические заболевания.

Было установлено, что в 67,2% случаев помимо основного заболевания наблюдалось ряд патологий. В подавляющем большинстве случаев летальные исходы были ассоциированы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы и онкозаболеваниями. Из 322-х умерших больных от COVID-19 114 (35,4%) человек имели заболевания сердечно-сосудистой системы, из которых 63,15% сочетались с другими заболеваниями. Из 114 пациентов, имеющих сер-

Распределение больных с COVID-19 по возрастным категориям и местам постоянного проживания

Место Проживания	Количество больных			
	Взрослый контингент n=3166/97,2%		Детский контингент n=90/2,8%	
	Выздоровевшие n=2844/89,8	Умершие n=322/10,2	Выздоровевшие n=90/100	Умершие n=0/0
	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%
Баку	2298/80,8	204/63,4	76/84,45	0/0,0
Апшеронская зона	169/5,9	10/3,1	10/11,1	0/0,0
Сумгаит и его окрестности	48/1,7	9/2,8	-	-
Другие регионы Азербайджана	323/11,4	97/30,1	4/4,45	-
Иногородные	6/0,2	2/0,6	-	-

дечно-сосудистые проблемы, 65 (57%) человек страдали сахарным диабетом, у 5-х (4,4%) была зафиксирована почечная недостаточность и у 2-х (1,75%) была верифицирована гемоонкология. 9,9% и 9,0% составили больные, у которых причиной наступления смерти явилась 2-хсторонняя тотальная пневмония в сочетании с сахарным диабетом и онкозаболеваниями [14-16].

Среднее значение койко-дней за все месяцы пребывания больных в стационаре «Ени клиника» г. Баку с благоприятным исходом, составило 11 [ДИ95%:10-13] дней при IQR=3. Cv=11,65%, что указывает на минимальный разброс цифр при подсчете койко-дней и позволяет судить об однородности рассматриваемого параметра. Среди же умерших пациентов среднее время пребывания в реанимационном отделении составило 10 [ДИ95%:9-11] дней при IQR=11.

### Заключение

При проведении исследования было выявлено:

- возможные сезонные изменения заразности вируса. В стационаре «Ени клиника» пиковые значения заболевания приходились на июнь-июль (20,27% и 19,19% соответственно) и ноябрь-декабрь (23,74% и 14,6% соответственно) месяцы;
- самые низкие показатели заболеваемости наблюдались в сентябре и октябре месяцы, удельный вес которых составил (3,6% и 2,4% соответственно);
- среднее значение заразившихся людей новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в месяц за 2020 г. составило 227 человек при IQR=445,5;
- наблюдалась высокая степень колеблемости (Cv), указывающая на

- выраженное разнообразие рассматриваемых показателей (распространенность заболевания, число выздоровевших и умерших пациентов от COVID-19);
- в возрастных группах среди госпитализированных в «Ени клиника» больных, отсутствовало статистически значимое различие по полу ( $p > 0,05$ );
  - основная часть зараженных состояла из пациентов, возраст которых был в пределах 50-59 лет (25,6%) и 60-69 лет (26,5%). Возрастная медиана среди пациентов мужского пола составила 65 [95%ДИ:64-67] лет при IQR=14. У женщин данный показатель был равен 64,5 [95%ДИ:62-67] лет при IQR=15 ( $p > 0,05$ ). Меньше всего было больных детей и подростков (2,8%) и лиц пенсионного возраста – 70-79 лет и 80> (7,8% и 3,3% соответственно);
  - обследуемые имели различные места постоянного проживания. В большинстве своем это были жители Баку – 2578 (79,2%),  $p < 0,0001$ ;
  - из 3256 пациентов 90,1% имели благоприятный исход, 9,9% были больные со смертельным исходом. Вероятность наступления смерти среди больных мужского пола была выше, чем среди женщин, OR=1,4 [95%ДИ:1,17-1,78];
  - установлено, что в 67,2% случаев помимо основного заболевания наблюдалось ряд патологий. Вероятность наступления смерти среди больных, имеющих коморбидные болезни, увеличивалась в 1,7 раза. В подавляющем большинстве случаев летальные исходы были ассоциированы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы и онкозаболеваниями;
  - среднее значение койко-дней за все месяцы пребывания больных в стационаре «Ени клиника» г. Баку, имеющих благоприятный исход составило 11 [ДИ95%:10-13] дней при IQR=3. Среди же пациентов со смертельным исходом среднее время пребывания в реанимационном отделении составило 10 [ДИ95%:9-11] дней при IQR=11.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. Camilla Rothe, Mirjam Schunk, Peter Sothmann, Gisela Bretzel, Guenter Froeschl, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection From an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):970-971. doi:10.1056/NEJMc200146.
3. Giovanni Sebastiani, Marco Massa, Elio Riboli. Covid-19 epidemic in Italy: evolution, projections and impact of government measures. *European Journal of Epidemiology* (2020) 35:341-345 <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00631-6>.
4. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. 11 March 2020 (COVID-19). Accessed at 10 on March 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57>

5. Liu T, Hu J, Kang M, Lin L, Zhong H, Xiao J, et al. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020; doi: 10.1101/2020.01.25.919787.
6. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлев Г.Ю. и др. Эпидемический процесс COVID-19 В Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 //Инфекционные болезни, 2020; 18(2).DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2
7. Wang CJ, Ng CY, Brook RH. Response to COVID-19 in Taiwan: Big Data Analytics, New Technology, and Proactive Testing [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. JAMA.2020; 0/1001/jama.2020.3151. DOI: 10.1001/jama.2020.3151
8. Raifman J, Nocka K, Jones D, Bo J, Lipson S, Jay J, et al. COVID-19 US State Policy Database. Ann Arbor, MI: Inter-university Consortium for Political and Social Research [distributor], 2020-06-04. <https://doi.org/10.3886/E119446V1>
9. Ting DS, Carin L, Dzau V, Wong TY. Digital technology and COVID-19. Nature medicine. 2020 Apr;26(4):459-461.DOI: 10.1038/s41591-020-0824-5
10. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты//Архивъ внутренней медицины. 2020;10(2):87-93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
11. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Front Public Health. 2020 Apr 29; 8:152. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00152
12. Удовиченко С.К., Жуков К.В., Топорков А.В. и др. Эпидемические проявления COVID-19 на территории Волгоградской области <https://doi.org/10.21055/preprints-3111740>
13. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, Wang X, Hu C, Ping R, Hu P, Li T, Cao F, Chang C, Hu Q, Jin Y, Xu G. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 1; 201(11):1372-1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC
14. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; 39(6):1011-1019. Doi:10.1007/s10096-02003874-z.
15. Epidemiology of COVID-19. European Centre for Disease Prevention and Control. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Feb 24.

## **XÜLASƏ**

### **COVID-19-UN KLİNİK GEDİŞATININ XÜSUSİYYƏTLƏRİ**

**Fərəcova S.Ə.**

*Azərbaycan Tibb Universiteti, «Ağciyər xəstəlikləri» kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Bu məqalə COVID-19-un klinik gedişatının təhlilini təqdim edir. Bakı şəhəri “Yeni klinika” xəstəxanasında stasionar müalicə alan xəstələrin məlumatlarından istifadə edərək şəxsi müşahidə aparılmışdır. Aparılan araşdırmalar nəticəsində, 2020-ci ildə COVID-19-a yoluxma hallarının maksimum sayı iyun-iyul (20,27% və 19,19%) və noyabr-dekabr (23,74% və 14,6%) aylarında olduğu qeydə alınmışdır.

Xəstəliyin azalması isə sentyabr-oktyabr (3,6% və 2,4%) aylarında olmuşdur. Xəstələrin əsas hissəsini 50-59 (25,6%) və 60-69 (26,5%) yaş arası təşkil etmişdir. Əksəriyyəti Bakı şəhərinin sakinləri idi - 2578 (79,2%),  $p < 0,0001$ . 3256 xəstənin 9,9%-i ölümlə nəticələnmişdir. Komorbid xəstəlikləri olan xəstələr arasında ölüm halları 1.7 dəfə artıq müşahidə olunmuşdur.

**Açar sözlər:** COVID-19, klinik xüsusiyyətləri

**SUMMARY**

**Features of the clinical course of COVID-19**

**Farajova S.A.**

*Azerbaijan Medical University, Department of Lung Disease, Baku, Azerbaijan*

This article presents an analysis of the Clinical course of COVID-19. Data of own observation were used, consisting of 3256 patients who were hospitalized in the “Yeni clinica” in the city of Baku. As a result of the study, it was found that the maximal number of cases of COVID-19 was registered in June-July (20,27% and 19,19%) and November-December (23,74% и 14,6% ). Decrease in incidence was in September (3,6%) and October ( 2,4% ). The majority of patients were aged 50-59 (25,6%) and 60-69(26,5%). years. For the most part they were residents of Baku – 2578 (79,2%),  $p < 0,0001$ . The probability of death among patients with comorbid diseases increased by 1,7 times.

**Keywords:** *COVID-19, clinical course*

**к.м.н., ассистент Фараджева С. А.**  
**Азербайджанский Медицинский Университет,**  
**кафедра «Легочных заболеваний»**  
E-mail: farajova.abdullayev@yahoo.com

**Поступила 13.06.2022**

## **КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕЙ**

**Шихаммедова А.Дж.**

*Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра «Детские болезни – 2»,  
Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** *дети, острая крапивница, отек Квинке, этиология*

Крапивница является одной из актуальных и мало изученных проблем в аллергологии детского возраста. Крапивницей страдают пациенты всех возрастных групп, при этом пик заболеваемости у детей и подростков приходится на возраст от 14 до 18 лет [1, 4]. В последние годы участились случаи крапивницы у детей дошкольного и раннего возрастов. В педиатрической практике особый интерес представляет острая крапивница, которая ассоциирована со значительными диагностическими и терапевтическими сложностями. Распространенность острой крапивницы в детской популяции составляет 6,7 % [3]. Около 40% случаев крапивницы сопровождаются ангиоотеком, а 50% детей с острой крапивницей имеют сопутствующие аллергические заболевания [4,5,6]. Согласно существующим в настоящее время международным согласительным документам, острая крапивница — это «спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотечков на протяжении временного периода менее 6 недель» [3].

Целью исследования - явилось изучение клинико-anamnestических показателей у детей с острой крапивницей для выявления значимых этиологических факторов.

**Материалы и методы.** Обследовано 80 детей обоего пола, поступивших под наблюдение с диагнозом острая крапивница. Количество мальчиков составило 43 (53,7%) человек, девочек – 37 (46,3%). Средний возраст обследуемых составил  $6,32 \pm 0,51 [95\% \text{ CI}: 5,28-7,35]$  лет. Диагноз крапивницы был поставлен на основании анамнестических данных и клинических симптомов заболевания в соответствии с Международной статистической классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Был проведен анализ медицинской документации и сведений, полученных при опросе родителей. Общеклинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести заболевания по Т. Zuberbieg [8]. При сборе анамнеза учитывались следующие параметры: возраст ребенка, сочетание крапивницы с ангиоотеком, внешний вид и локализация высыпаний, наличие кожного зуда, наличие сопутствующих аллергических заболеваний.

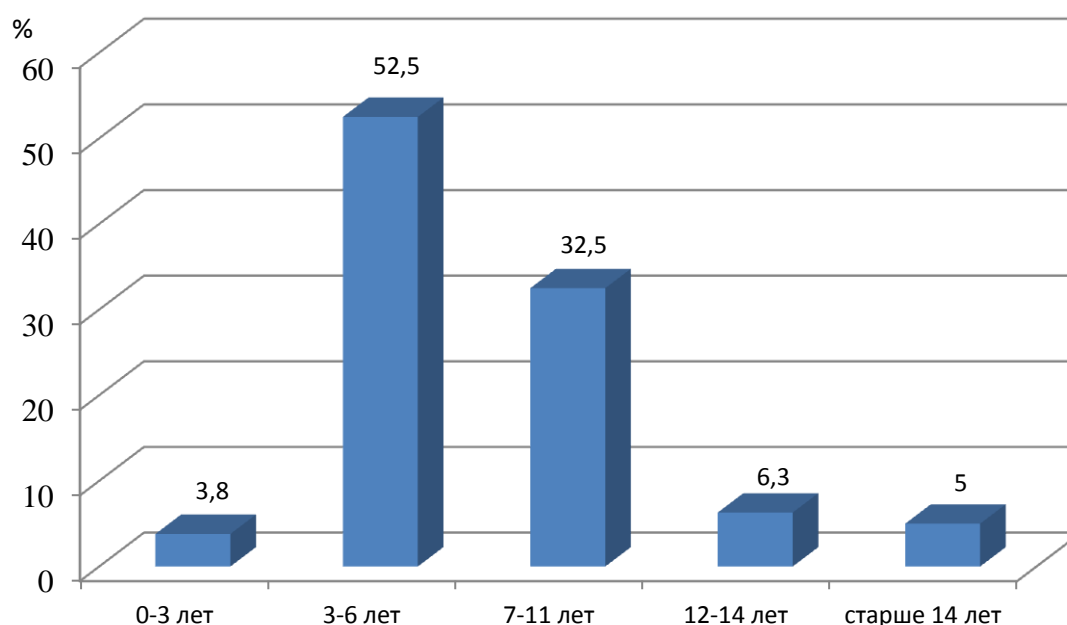
Основными критериям включения пациентов в исследование явились: возраст детей от 0 до 16 лет, наличие эпизода крапивницы длительностью менее 6 недель,

информированные согласия от родителей детей. Критериями исключения были следующие: возраст пациентов старше 16 лет, отсутствие подтвержденного диагноза «острая крапивница», отсутствие согласия родителей на обследование и лечение детей. Полученные показатели проведены по частотной таблице в MS EXCEL2019 и статистическом пакете SPSS-26.

**Результаты и обсуждение.** В возрастной структуре обследованных детей с диагнозом острая крапивница преобладали дети от 3 до 6 лет – 42(52,5%). В возрастной группе от 0 до 3 лет частота встречаемости проявлений острой крапивницы составила 3,8% (3 ребенка), от 7 до 11 лет - 32,5% (26 детей), от 12 до 14 лет – 6,3% (5 детей), старше 14 лет – 5,0% (4 ребенка) (рисунок 1).

Далее нами был проведен анализ этиологических факторов формирования острой крапивницы у детей. По нашим

данным, у 98,7% детей этиология заболевания была установлена. Изучение анамнеза показало, что в подавляющем большинстве случаев была установлена пищевая (n=57) аллергия. Острая аллергическая реакция у 2 детей была вызвана инсектными аллергенами. В 5 наблюдениях острая аллергическая реакция была на смешанные аллергены. В одном случае этиологический фактор не был установлен. Среди всех случаев заболевания с установленной этиологией, пищевая аллергия была причиной более чем половины (71,2%) случаев острой крапивницы. Вторая наиболее распространенная этиология, которую мы выявили у обследованных детей с острой крапивницей (18,8%). Инсектная аллергия составляла 2,5% случаев, аллергическая реакция на смешанные аллергены – 6,3%, в 1,3% случаев этиологический фактор не был установлен (таблица 1).



**Рисунок 1.** Возрастная структура детей с острой крапивницей



Причины развития острой крапивницы у детей

Причина	Частота встречаемости	
	Абс	%
Пищевые продукты	57	71,2
Укусы насекомых	2	2,5
Смешанные аллергены	5	6,3
Причина неизвестна	1	1,3

Этиологический фактор заболевания пищевой аллергией был установлен у детей с острой крапивницей на основании данных анамнеза. Известно, что чем меньше возраст детей, тем чаще причинно-значимой в развитии крапивницы является пищевая сенсибилизация [7]. Вероятно, наибольшее число детей с острой крапивницей в возрасте от 3 до 6 лет может быть связано с более широким спектром пищевых продуктов, употребляемых детьми в этом возрасте. Среди пищевых продуктов, наиболее часто вызывающих острые аллергические реакции, следует отметить шоколад, орехи, арахис, пакетированные соки и прохладительные напитки с добавлением различных красителей, белок куриного яйца.

На сегодняшний день неоспоримым является факт, что путь родоразрешения, вид вскармливания влияют на развитие атопии [4]. Проведенный анализ анамнестических данных показал, что путем операции кесарева сечения родились 22 (27,5%) ребенка, физиологическим путем – 58 (72,5%) детей. Что касается вскармливания детей, имеющих в анамнезе острую крапивницу, следует отметить, что 27 (33,8%) детей находились на искусственном вскармливании, 23 (28,7%) – получали грудное вскармливание, остальные 30 (37,5%) детей были на смешанном вскармливании. Для профилактики аллергии обязательным является грудное вскармливание в младенческом возрасте. При невозможности грудного вскармливания рекомендуются смеси с расщепленным белком казеином (гипоаллергенные смеси). У детей с выраженной аллергией на коровье молоко и наличием аллергии на сывороточный белок молока рекомендуется введение лечебной смеси, где расщеплен и казеин и сывороточные белки (лактоглобулины). Первоочередной профилактической мерой является грудное вскармливание.

В патогенезе аллергических заболеваний одним из факторов возникновения является наследственная отягощенность по атопии. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что семейная отягощенность по аллергическим заболеваниям была выявлена у 43 (53,8%) детей с острой крапивницей. Среди них у 8 (18,6%) детей со стороны обоих родителей, у 19 (44,2%) детей – по отцовской и у 16 (37,2%) – по материнской линии. У родителей 37 (46,2%) детей семейная отягощенность по аллергическим заболеваниям не была диагностирована. В личном аллергологическом анамнезе у 1 (1,3%) ребенка был выявлен аллергический ринит. Кроме прочего, у 3 (3,8%) детей отмечался острый бронхит в анамнезе и у 1 (1,3%) ребенка – анемия.

Анализ анамнестических данных, клинических проявлений (уртикарии, зуд) показал, что легкое течение острой крапивницы отмечалось у 18 (22,5%) детей, среднетяжелое — у 47 (58,8%) детей, тяжелое течение острой крапивницы — у 15 (18,7%) детей.

Уртикарии были отмечены у 79 (98,7%) детей с острой крапивницей и чаще всего локализовались на коже лица, туловища, конечностей и реже – на волосистой части головы. У больных с легким течением заболевания число волдырей на коже за сутки было менее 20, при среднетяжелом течении – от 20 до 50 волдырей, при тяжелом течении число волдырей на коже было более 50 за сутки или наблюдались большие сливающиеся волдыри. У 74 (92,5%) детей отмечался кожный зуд. У больных с легким течением заболевания зуд не причинял беспокойства, при среднетяжелом течении зуд беспокоил, но не влиял на дневную активность и сон, при тяжелом течении зуд был интенсивным и влиял на дневную активность и сон.

Анализ клинических проявлений острой аллергической реакции показал, что у 25 (31,2%) детей острой крапивнице сопутствовал отек Квинке. Средний возраст детей с отеком Квинке был равен  $5,78 \pm 0,77$  [95% CI:4,15-7,4] лет. У всех детей с отеком Квинке отмечались уртикарные высыпания, у 22 (88,0%) – кожный зуд и у 3 (12,0%) – отек. Изучение анамнеза показало, что у этих больных ангиоотек в ответ на пищевые продукты развился у 16 (64,0%), на лекарственные препараты – у 6 (24,0%) детей. Зарегистрировано два случая реакции на укус насекомых (8,0%). Этиологический фактор не был определен у 1 (4,0%) ребенка.

В общем анализе крови у детей с острой крапивницей наблюдалось снижение уровня HGB ( $108,6 \pm 1,7$  г/л) в сочетании с ускорением СОЭ ( $16,9 \pm 1,1$  мм/час). Кроме того, после проведения анализов кала на яйца гельминтов и простейшие, лямблиоз был выявлен у 3 (3,8%) больных, случаи энтеробиоза были отмечены в анамнезе 13 (16,2%) детей с острой крапивницей. Результаты обследования на аскаридоз не дали положительных результатов, сочетанных инвазий также не отмечалось.

Проведенное нами исследование позволяет описать клинико-anamnestический портрет детей с острой крапивницей. Так, острая крапивница более чем в половине случаев встречалась в возрастной группе детей от 3 до 6 лет - 52,5%. Среди этиологических факторов преобладали пищевые аллергены – 71,2%. Наши данные находят подтверждение в работе О.Н. Ивановой [2], продемонстрировавшей наибольшую сенсibilизацию детей с острой крапивницей к пищевым аллергенам (70,6%). Наследственный аллергоанамнез был отягощен у 53,8% пациентов. У 31,2% детей острая крапивница протекала с ангионевротическим отеком. Паразитарная инвазия была установлена у 20,0 % обследованных детей.

Таким образом, проблема острой крапивницы в детском возрасте остается малоизученной, что требует проведения мультицентровых исследований с целью определения частоты острой крапивницы, углубленного изучения этиологических факторов, причин рецидивов и возможной трансформации в хроническую крапивницу у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гацаева Л.Б.А., Махтиева А.Б., Гацаева А.Ш. Острая крапивница: наиболее значимые аллергены у детей и современные методы лечения. Вестник Медицинского института. 2020; 17 (1): 95-103.
2. Иванова О.Н. Аллергическая крапивница у детей. Современные проблемы науки и образования. 2018; 4: 200.
3. Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А. Особенности адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(4):63-67.
4. Пампура А.Н., Захарова И.Н., Варламов Е.Е., Симакова М.А. Острая крапивница: дифференциальная диагностика и лечение. Медицинский совет. 2021;(1):187-192.
5. Marques-Mejías M., Tomás-Pérez M., Vilà-Nadal G. Acute urticaria in the pediatric emergency department. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2020; 124 (4): 396-397.
6. Pier J., Bingemann T.A. Urticaria, Angioedema and Anaphylaxis. Pediatrics in Review. 2020;41(6):283-292
7. Talarico V., Marseglia G., Lanari M. Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and predictive factors for its persistence in children. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2021; 53 (2): 80-85

8. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414.

### **XÜLASƏ**

## **KƏSKİN ÖVRƏ XƏSTƏLİYİNDƏN ƏZİYYƏT ÇƏKƏN UŞAQLARDA KLİNİKİ-ANAMNESTİK XARAKTERİSTİKA**

**Şixammədova A.C.**

*Azərbaycan Tibb Universiteti, "II Uşaq xəstəlikləri kafedrası",  
Bakı, Azərbaycan*

Məqalə aktual problemə - uşaqlarda kəskin övrə xəstəliyinə həsr olunmuşdur. 3 yaşından 16 yaşına qədər yaşda 80 uşaq müayinə olunmuşdur. Ümumi klinik tədqiqat metodları anamnestik məlumatların təhlilindən, xəstəliyin ağırlıq dərəcəsinin müəyyən olunması ilə uşağın obyektiv müayinəsindən ibarətdir. Anamnezin toplanması zamanı növbəti parametrlər nəzərə alınmışdır: uşağın yaşı, övrə xəstəliyinin angiorek ilə uzlaşması, səpgilərin xarici görünüşü və lokalizasiyası, dəridə qaşınma ilə göynəmə hissənin olması, yanaşı allergik xəstəliklərin mövcudluğu. Müayinə olunan uşaqlarda kəskin övrə xəstəliyinin meydana çıxmasının tezliyi 3-6 yaş qrupuna malik olan uşaqlarda müşahidə olunmuşdur və bu 52,5% təşkil etmişdir. Etioloji amillərin arasında qida allergenləri üstünlük təşkil edir – 71,2%. İrsi allerqoanamnez 53,8% pasiyentlərdə daha da ağırlaşmışdır. Uşaqların 31,2%-də kəskin övrə xəstəliyi angionevrotik şişkinlik baş vermişdir. Prazitar invaziya müayinə olunan uşaqların 20,0%-də müəyyən olunmuşdur. Anamnestik məlumatların, kliniki təzahürlərin təhlili (urtikeriyalar, göynəmə ilə qaşınma) göstərmişdir ki, kəskin övrə xəstəliyinin yüngül gedişatı uşaqların 22,5%-də, kəskin övrə xəstəliyinin orta ağır dərəcəsi – uşaqların 58,8%-də, kəskin övrə xəstəliyinin ağır gedişatı isə uşaqların 18,7%-də qeydə alınmışdır.

*Açar sözlər: uşaqlar, kəskin övrə, Kvinke ödəmi, etiologiya*

### **SUMMARY**

## **CLINICAL-ANAMNESTIC CHARACTERISTICS IN CHILDREN, WHO SUFFER FROM ACUTE URTICARIA DISEASE**

**Shikhamammadova A.J.**

*Azerbaijan Medical University, Children's disease department – 2,  
Baku, Azerbaijan*

Article has been devoted to topical problem- acute urticaria disease in children. 80 children between 3-16 age were examined. General clinical study methods consist of the analysis of anamnestic data, objective examination of child by determining the severity of disease. Following parameters have been considered during collection of anamnesis: child's age, coordination of urticaria disease with angiorrhexis, appearance and location of rashes, irritation and sense of burning in skin, existence of adjuvant allergic diseases. Frequency of occurrence of acute urticaria disease in the examined children has been observed in children between 3-6 ages group and this comprises 52.5%. Food allergens among etiological factors prevail-71.2%. Hereditary allergeoanamnesis aggravated in 53.8% patients even more. Acute urticaria disease angioneurotic swelling was occurred in 31.2% of children. Parasitar invasion was determined in 20.0% of examined children. Analysis of anamnestic data, clinical manifestations (urticarias, irritation with burning) showed that, light progress of acute urticaria disease has been observed in 22.5%, medium heavy progress of acute urticaria disease in 58.8% and severe progress of acute urticaria disease in 18.7% of children.

*Keywords: children, acute urticaria, Quincke's edema, etiology*

**Шихаммедова А., старший лаборант**  
*Азербайджанский Медицинский Университет,  
Кафедра «Детские болезни – 2»,  
E-mail: ayselshikhammadova87@gmail.com*

**Поступила 11.04.2022**

## ATEROTROMBOZUN FORMALAŞMASINDA İNTEQRİN-FİBRİNOGEN KOMPLEKSİNİN ROLU

**Quliyev F.A., Nazirova V.B.**

*Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, “Kardiologiya” kafedrası,  
Bakı, Azərbaycan  
Xüsusi Müalicə Sağlamlıq Kompleksi, Bakı, Azərbaycan*

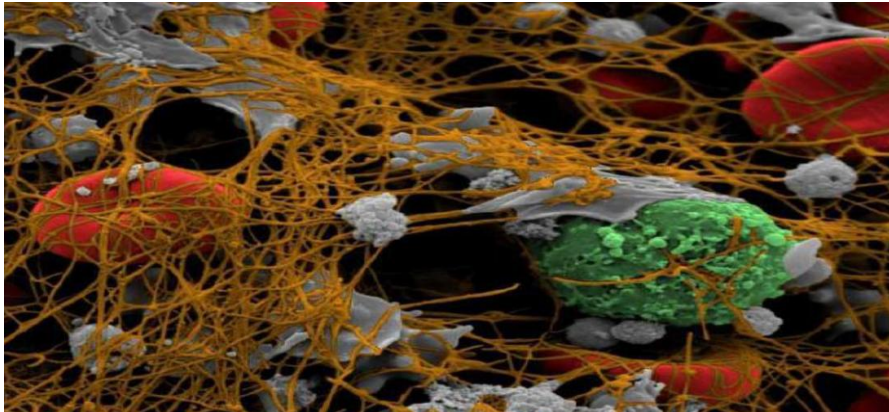
**Açar sözlər:** arterial hipertenziya, inteqrin, fibrinogen, hemostaz, trombositlər

Hemostaz sistemi - qanın maye vəziyyətini, onun normal realoji xassələrinin (özlülü-yünün) dəstəklənməsini, qanaxmaların qarşısının alınması və dayanmasını təmin edən biokimyəvi proseslərin cəmidir. Bura qanın laxtalanma, təbii laxtalanma əleyhinə və fibrinolitik sistemləri daxildir. Normada burada proseslər tənzimlənib, bu da qanın maye vəziyyətini təmin edir. Daxili və ya xarici amillər nəticəsində bu tarazlığın yerdəyişməsi qanaxma və tromb yaranma riskini artırır (14).

Damardaxili trombların yaranmasındakı əsas amil - trombositlərdir. Trombositlər - qanaxmanın kəsilməsində (hemostazda iştirak edən qan hüceyrələridir. Normada trombositlər inertdir və disk şəkilli formadadır.

Damarların divarı zədələndiyi zaman trombositlər aktivləşir, formasını dəyişir və psevdopodiyalar adlanan membran “qabarmalar” əmələ gətirir. Bundan başqa, onlar hüceyrə aqreqatlarını əmələ gətirərək, bir birilə yapışmaq qabiliyyətini əldə edir. Trombositlərin formasının dəyişməsi – bir çox patoloji vəziyyətlər zamanı qanda əmələ gələn kimyəvi aktivatorların təsiri altında hüceyrə metabolizminin dərin dəyişikliyinə xarici təzahürüdür. Trombositlərin aqreqasiyası protein – inteqrinlər kompleksi olan reseptorların mövcudluğu sayəsində baş verir (2).

Daxili və ya xarici amillər səbəbindən bu tarazlığın yerdəyişməsi qanaxmalar və tromb yaranması riskini artırır (1).



X.Brown, C.Nagaswami, R.I.Litvinov, J. W.Weisel (UPenn)

### Şəkil 1. Koronar trombusun elektromikroskopiyası

*1-ci şəkildə trombosit aqreqatların (boz), eləcə də eritrositlərin (qırmızı) və leykositlərin (yaşıl) yapışdığı fibrin lifləri təsvir olunub.*

Aqreqasiyanın stimulyatorları – birincili stimül verən kollagen, daha çox ADF, eləcə də katexolaminlər (adrenalin, noradrenalin), serotonin, damar divarından ifraz olunan tromboksan A2, FAT-dır. Daha sonra aqreqasiya stimulyatorları (adrenalin, serotonin, ADF, antiheparin amili və s.) deqranulyasiya zamanı özləri trombosit ifraz edirlər. Aqreqasiya stimulyatorları, xüsusilə də adrenalin fibrinogen reseptorları - IIb/IIIa qlipoproteinlərin trombositlərinin membranında ekspozisiya və ekspressiya vasitəsilə təsir edir.

Həmin reseptorlarla qarşılıqlı təsir edən fibrinogen dönə bilən aqreqatların əmələ gəlməsi ilə qonşu trombositləri körpücüklərlə bağlayır. Geri dönməyən (bərpa olunmayan) aqreqatların əmələ gəlməsi daxili mexanizm üzrə koagulyasiya hemostazının aktivləşməsi sayəsində bir neçə saniyə ərzində hemostaz zonasında yaranan trombinlə təmin edir (10).

Şişlərin nekroz amilləri (ŞNA), interleukinlər və s. həmçinin aqreqasiya stimulyatorlarıdır (15). Trombositə səthdə olan integrin üç hissədən ibarətdir.

İntegrinlər - səthi, plazmatik membrana inteqrasiya olan (bu da onların adlarını əks etdirir), molekulyar strukturun ümumi xassələrinə və bir çox bənzər funksiyalara malik reseptorların böyük fəsiləsidir (5-8).

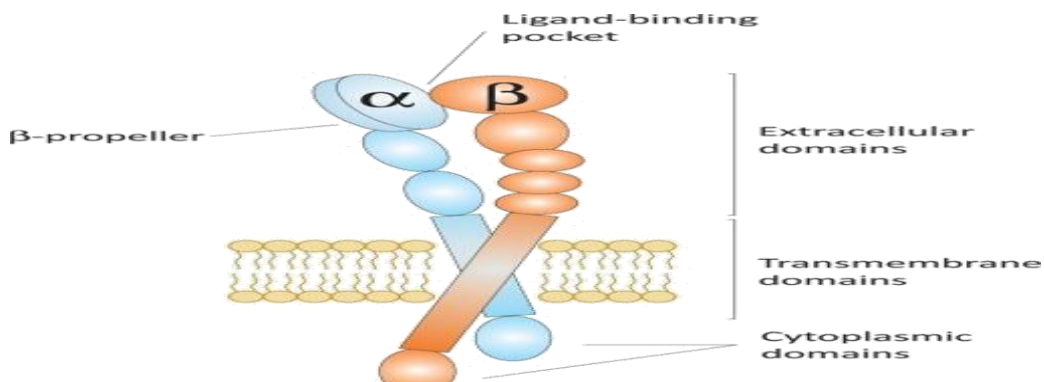
Bütün integrinlər – öz araların qeyri-kovalemt rabitələrlə bağlı a- və b-subvahid-

lərindən ibarət dimerlərdir. Hər bir subvahid - I tip inteqral transmembran polipeptiddir.

Müvafiq olaraq, hər bir subvahid 3 domendən - A- qlikolizli hüceyrəxarici ekzodomendən, reseptoru membranda fiksasiya edən B-hidrofob transmembran domendən və sitoplazmada lokallaşan C-endo (və ya sito) domendən ibarətdir (2, 3, 13).

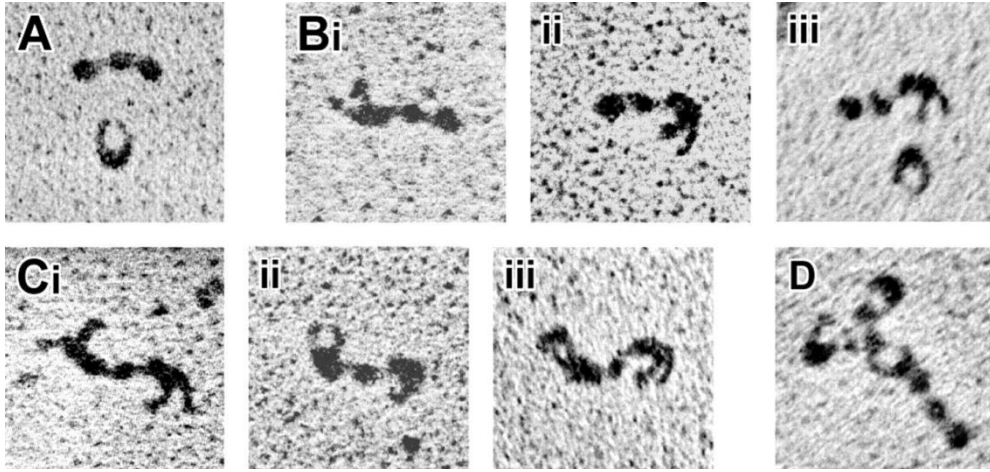
Bir qayda olaraq, bir b-subvahidlə bir neçə a-partnyor birləşir. İnteqrinlərin əsas liqandaları – matriks proteinləridir, bu da onların matriks-hüceyrə qarşılıqlı əlaqəsində vasitəçi roluna uyğundur. Liqandaları bəzi xüsusi hüceyrələrin (məsələn, qan kapillyarlarının endotelia hüceyrələr) hüceyrə membranlarının digər inteqral zülalları olan b2 subfəsilə üzvləri ayrıca yer tutur. Belə ki, leykositlərdə ekspressiya olunmuş aLb2 və aMb2 integrinləri həmin hüceyrələrin endotelial hüceyrələrin membranında yerləşən və immunoqlobulin fəsiləsindən olan ICAM-1 və ICAM-2 reseptorları ilə qarşılıqlı əlaqəsini həyata keçirirlər (10, 11).

Trombositlərin aktivləşməsi zaman integrin 3 konformasiya dəyişikliyinə uğrayır. Qeyri-aktiv hüceyrələrdə integrin molekulları “əyilib” (solda), aktivləşmədən sonra onlar “açılır” (sağda). Bu çevrilmə sayəsində integrin liqand adlanan digər molekullarla birləşmə qabiliyyətini əldə edir. Məhz bu aktivləşmiş integrin 3 sahəsində trombositlər “yapışqanlıq” əldə edir.

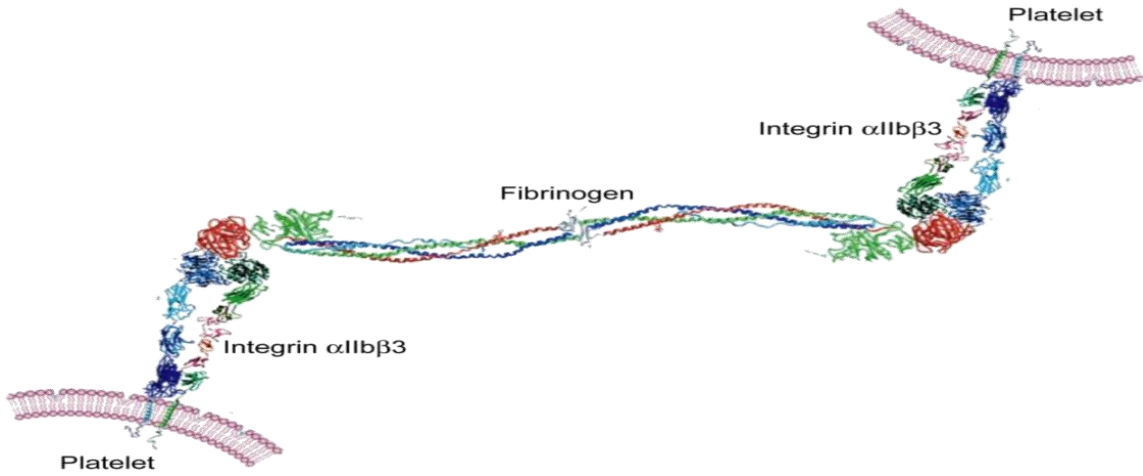


Litvinov et al. *Blood* 2004; 104:3979

**Şəkil 2. İntegrinlərin konformasiyası**  
*aIIbβ3- integrinin ən sevimli liqandı-qan proteini, fibrinogendir*



**Şək. 3. İnteqrin və fibrinogen molekullarının elektron mikroskopiya**  
*Solda inteqrin və fibrinogenin ayrı-ayrı molekullarının (A), eləcə də onların 1:1 (B) və 2:1 (C) nisbətində kompleksləri təsvir olunub.*



**Şəkil 4. İnteqrin və fibrinogenin qarşılıqlı əlaqəsi**

4-ci şəkildə fibrinogenin bir molekulunun müxtəlif trombositlərə məxsus aktiv inteqrinin iki molekulunu bağladığı model təsvir olunub.

Fibrinogenin iştirakı ilə trombositlərin aqreqasiyası (birləşməsi) belə baş verir (13). İnteqrin 3 və fibrinogenin qarşılıqlı əlaqəsi - trombların yaranmasına gətirib çıxaran həyati mühüm reaksiyadır. İnteqrinin fibrinogenlə kompleksləri qan axını ilə yaranır və damar divarının tərpənməsindən enerji alır. Bu zaman damar endotelinin vəziyyəti (angiotenzin, adiponektin və s.) böyük əhəmiyyət kəsb edir. İnteqrin və fibrinogen kompleksinin əlaqəsi nə

qədər möhkəm olarsa, trombositlərin aqreqasiyası və adheziyası bir o qədər güclü olar və bundan qan laxtasının qanaxmanı dayandırmaq (hemostaz), damarların tıxanması və trombon qopması və emboliyanın əmələ gəlməsi qabiliyyəti asılı olacaq.

Liqandları hüceyrə membranının digər proteinləri olan b2 inteqrinləri xüsusi fərqlənir. Belə ki, leykositlərdə ekspressiya olunmuş b2 subfəsilə inteqrinləri bu hüceyrələrin qan damarlarının endotelial hüceyrələrində yerləşən immunoqlobulin reseptorları ilə qarşılıqlı əlaqəsini həyata keçirir (9, 11).

b2-subfəsiləsinin reseptorları qan hüceyrələrinin hüceyrəarası qarşılıqlı əlaqələrində əsas rol oynayır və iltihab, faqositoz, qan laxtalanması, immun cavabı reaksiyası və s. kimi fizioloji reaksiyaların gedişini (və ya pozulmasını) müəyyən edir (10).

Həmçinin integrinlərin ən mühüm funksiyalarından biri - hüceyrələrin əsas reaksiyalarını - proliferasiya, differensiasiya, apoptoza nəzarət edən siqnalların ötürülməsidir (16).

Beləliklə, matriksdən hüceyrəyə keçən və onun həyati mühüm reaksiyalarını tənzimləyən siqnal məlumatının bütün axını “ötürücülər” vasitəsilə həyata keçirilir. Lakin onların müxtəlif hüceyrə tipləri və fizioloji vəziyyətləri üçün nazik, spesifik tənzimlənməni necə təmin etməsi məsələsi məlum deyil (12).

Lakin integrinlərin bu funksiyaları yerinə yetirməsini onlarla bağlanan çox sayda müxtəlif hüceyrədaxili proteinlər təsdiq edir, integrinlər və matriks proteinləri ilə birgə hüceyrənin

morfogenetik reaksiyalarında - hərəkətdə, formanı və həcmi dəyişməsində iştirak edir (12, 8).

Beləliklə, tək-tək molekullar səviyyəsində integrin - fibrinogen qarşılıqlı əlaqələrinin öyrənilməsi reseptorların klasterizasiyası və kooperativ qarşılıqlı əlaqələrinin əlavə təsirləri olmadan zülallar arasında əlaqələrin əmələ gəlməsi və qırılmasının dərin mexanizmləri haqqında məlumat verir.

İntegrin IIb 3 və fibrinogenin qarşılıqlı əlaqəsinin xarakteristikasının təyin olunması qan axınında trombositlərin adheziya və aqreqasiyasının dinamikasının əsasında yer alan əsas amil qismində çıxış edə bilər.

Bu, ürək-damar patologiyası və tromboemboliyanın, venoz və arterial trombozların inkişaf riskini erkən mərhələdə aşkar etməyə, qiymətləndirməyə və pasiyentlərin aparılma taktikasına müvafiq korrektivlər etməyə imkan verir.

## ƏDƏBİYYAT

1. Адо А.Д. Адо М.А., В.И. Пыцкий, Г. В. Порядин, Ю. А. Владимиров. Учебник для медицинских ВУЗов. – М.: Триада-Х, 2000. – 607 с.
2. Arnaout M.A., Mahalingam B., Xiong J.- 2005) *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, 21, 381-410
3. Берман А.Е., Козлова Н.И., Морозевич Г.Е. (2003) *Биохимия*, 68, 1597-1615.
4. Дранник Н.Г., Строение и функция иммунной системы //Клиническая иммунология, аллергология инфектология 1 (1) 2005г., с 36
5. Eble J.A. (1997) in: *Molecular biology intelligence unit. Integrin-ligand interaction* . Chapman and Hall, NewYork., 1997.,pp. 1-40.
6. Guo W., Giancotti F.G. (2004) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 5, 816-826.
7. Hynes R.O. (2002) *Cell*, 110, 673-687.
8. Kuphal S., Bauer R., Bosserhoff A.K. (2005) *Cancer Metastasis Rev.*, 24,195-222
9. Lasky L.A. (1995) *Ann. Rev. Biochem.*, 64, 113-139.
10. Leone A.M., Stefano V, De et al. *Scientific letters. Glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and increased risk of recurrent acute coronary syndromes: a five year follow up. Heart* 2004;90:567-569
11. Lefkovits, J., Plow, E. F., Topol, E. J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *New Eng. J. Med.* 332: 1553-1559, 1995.
12. Lee J.W., Juliano R. (2004) *Molecules and Cells*, 17, 188-202.
13. Литвинов Р.И. Динамика белок-белковых взаимодействий на уровне единичных молекул на примере тромбоцитарного интегрина  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 и фибриногена. *Penn. universitet of Pennsylvania* 2013.стр.1
14. Swieringa F., Spronk H.M.H., Heemskerk J.W.M., van der Meijden P.E.J. Integrating platelet and coagulation activation in fibrin clot formation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 2: 450–60.
15. Springer T.A. (1995) *Ann. Rev. Physiol.*, 57, 827-872.
16. Раимжанов А.Р. Джакыпбаев О.А Геморрагический микротромбоцитоз: первичный гемостаз и иммунологические показатели. *Клиническая онкогематология.* 2016;9(1):70–4.
17. Ермолаева Т.А. Опорно-сократительная система тромбоцитов – эффекторный аппарат их гемостатической функции. *Гематология и трансфузиология.* 1989, N2, с.43-49.

**РЕЗЮМЕ**

**РОЛЬ ИНТЕГРИН-ФИБРИНОГЕНОВОГО КОМПЛЕКСА В ФОРМИРОВАНИИ  
АТЕРОТРОМБОЗА**

**Гулиев Ф.А., Назирова В.Б.**

*Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей имени А.Алиева,  
кафедра «Кардиологии», Баку, Азербайджан*

Определение характеристики взаимодействия интегринa VIIb-3 с фибриногеном необходимо для выявления факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и тромбоэмболии. Интегрины и фибриноген являются одним из стимуляторов агрегации тромбоцитов, способствующих образованию тромба.

**Ключевые слова:** *артериальная гипертензия, интегрины, фибриноген, гемостаз, тромбоциты*

**SUMMARY**

**The Role of the integrin-fibrinogen complex in the formation of atherothrombosis**

**Guliyev F.A., Nazirova V.B.**

*Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Doctors named after A. Aliyev,  
Department of Cardiology, Baku, Azerbaijan*

Determination of the characteristics of the interaction of VIIb-3 integrin with fibrinogen is necessary to identify risk factors for the development of cardiovascular pathology and thromboembolism integrins and fibrinogen are one of the stimulators of platelet aggregation and promote thrombus formation.

**Keywords:** *arterial hypertension, integrins, fibrinogen, hemostasis, platelets*

**V.B.Nəzirova, tibb üzrə fəlsəfə doktoru**  
**Xüsusi Müalicə Sağlamlıq Kompleksi**  
**Kardioloq**  
dr.vafa.nazirova@gmail.com

**Daxil olub: 13.04.2022**



# Т Ə Қ В І М

## EAACI Hybrid Congress 2022

*Common origins of allergy and chronic inflammatory diseases - One Health approach*



**01 - 03 ИЮЛЯ 2022**

**Г. ГИБРИДНЫЙ КОНГРЕСС ЕААСІ 2022**

# **ICPAAI 2022:**

## **16. International Conference on Pediatric Allergy, Asthma and Immunology**

**Juli 28-29, 2022 in Istanbul, Turkey**



# **ICACIA 2022:**

## **16. International Conference on Advanced Cellular Immunology and Autoantibodies**

July 28-29, 2022 in London,  
United Kingdom



# **ICPAAI 2022:**

## **16. International Conference on Pediatric Allergy, Asthma and Immunology**

September 20-21, 2022 in Paris, France



# WAC

2022 *Istanbul*  
World Allergy Congress

## WAC 2022 ISTANBUL

**İstanbul / TURKEY**

**13 - 15 October 2022**

We are delighted to invite you to the World Allergy Congress 2022 which will be held at Istanbul, Turkey from 13-15 October 2022 in collaboration with the Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology (TNSACI).

**DATE**

*October 13–15, 2022*

**VENUE**

*Hilton Bomonti Istanbul Hotel & Conference Center*

*İstanbul / Turkey*

