УДК 616.12-053.2(075.8)
DOI 10.24144 / 1998-6475.2025.67.16-22

ЗМІНИ ЛАНОК ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ ІЗ РЕКУРЕНТНОЮ РЕСПІРАТОРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Сірчак Є. С.[1], Томей А. І.[2]

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, [1]кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, [2]кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Роль імунної системи в розвитку рекурентних респіраторних захворюваннях проявляється у виконанні таких основних функцій: попередження інвазії мікроорганізмів ідентифікацією, патогенні впливи, фагоцитування виявлених штамів. Механізми впливу здійснюються завдяки імунній відповіді дитячого організму, яка включає взаємодії різних імунокомпетентних типів клітин та їх функціональній здатності.

Мета дослідження. Дослідити та оцінити фактори ризику, зміни в системі гомеостазу при рекурентних респіраторних захворюваннях у дітей, а також функціональні порушення гепатобіліарної системи, що їх супроводжують.

Матеріали та методи. Проведено аналіз наукових публікацій вітчизняних і зарубіжних авторів за останнє десятиліття, присвячених рекурентним респіраторним захворюванням у дітей молодшого шкільного віку. Інформаційний пошук здійснено в бібліографічних базах даних, зокрема Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club та American College of Physicians (ACP).

Результати досліджень. Отримані результати свідчать про наявність системних порушень дозрівання та функціональної активності імунної системи у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями. Водночас доведено, що здорова печінка виконує важливу імунологічну функцію, опосередковану різними типами імунних клітин.

Гострі респіраторні вірусні інфекції супроводжуються симптомами інфекційного токсикозу та переважним ураженням слизових оболонок дихальних шляхів. Завдяки своїм унікальним анатомічним, клітинним і фізіологічним особливостям печінка бере участь у очищенні крові від циркулюючих мікробних продуктів, залишків тканин, змінених тромбоцитів, продуктів внутрішньосудинної коагуляції та різних біоактивних молекул.

Досліджено значення осі «кишечник – печінка – легені» в патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Печінка забезпечує низку фізіологічних механізмів, які впливають на розвиток, прогресування та регресію ГРДС, запобігають дифузному альвеолярному пошкодженню (DAD), а також беруть участь у синтезі білків гострої фази, арахідонової кислоти (AA) та факторів росту (GF). Окрім цього, печінка виконує ключову роль у синтезі білків, детоксикації токсинів і лікарських засобів, регуляції системної запальної відповіді та захисті організму.

Висновки. Рекурентний перебіг інфекційних захворювань у дітей потребує всебічного обстеження, що виходить за межі компетенції лише імунологів і вимагає участі лікарів різних спеціальностей. Порушення взаємозв'язку між печінкою та респіраторним трактом може відігравати ключову роль у виникненні та прогресуванні гострих респіраторних інфекцій, розвитку ГРДС, а також ураженні інших органів.

Ключові слова: рекурентні респіраторні інфекції, гострі респіраторні інфекції, предиктори розвитку, гомеостаз, гепатобіліарна система, функціональні розлади, діти.

Homeostasis changes in the children with Recurrent Respiratory pathology and their relationship with the hepatobiliary functional disorder

Sirchak E.S., Tomey A.I.

Abstract. *Aim.* To investigate and evaluate risk factors, changes in the homeostasis system in Recurrent Respiratory diseases in children, as well as hepatobiliary system functional disorders which accompaned them.

Materials and methods. An analysis of scientific publications by Ukrainian and foreign authors over the last decade on Recurrent Respiratory diseases in primary school children was conducted. Information search was carried out in bibliographic databases, in particular, Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club and American College of Physicians (ACP).

Results. The results obtained indicate the presence of systemic disorders of maturation and functional activity of the immune system in children with Recurrent Respiratory infections [12]. At the same time, it has been proven that a healthy liver performs an important immunological function mediated by different types of immune cells [13].

Acute Respiratory Viral infections are accompanied by symptoms of infectious toxicosis and predominant mucous membranes damage of the Respiratory tract. Due to its unique anatomical, cellular and physiological features, the liver participates in the purification of the blood from circulating microbial products, tissue debris, altered platelets, intravascular coagulation products and various bioactive molecules [6–10].

The significance of the "gut – liver – lung" axis in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been studied. The liver provides a number of physiological mechanisms that influence the development, progression, and regression of ARDS, prevent diffuse alveolar damage (DAD), and participate in the synthesis of acute phase proteins, arachidonic acid (AA), and growth factors (GFs). In addition, the liver plays a key role in protein synthesis, detoxification of toxins and drugs, regulation of the systemic inflammatory response, and defense of the child's organism.

Conclusions. Recurrent Respiratory diseases in children require a comprehensive examination that goes beyond the competence of immunologists alone and requires the participation of various specialties doctors. Disruption of the relationship between the liver and the respiratory tract may play a key role in the occurrence and progression of acute respiratory infections, the development of ARDS, as well as organ damage [20,21,22].

Key words: recurrent respiratory diseases, acute respiratory infections, developmental predictors, homeostasis, hepatobiliary system, functional disorders, children.

Вступ

Роль імунної системи в розвитку рекурентних респіраторних захворюваннях проявляється у виконанні таких основних функцій: попередження інвазії мікроорганізмів ідентифікацією, патогенні впливи, фагоцитування виявлених штамів. Механізми впливу здійснюються задяки імунній відповіді дитячого організму, яка включає взаємодії різних імунокомпетентних типів клітин та їх функціональній здатності [1].

Мета дослідження

Дослідити та оцінити фактори ризику, зміни в системі гомеостазу при рекурентних респіраторних захворюваннях у дітей, а також функціональні порушення гепатобіліарної системи, що їх супроводжують.

Матеріали та методи

Проведено аналіз наукових публікацій вітчизняних і зарубіжних авторів за останнє десятиліття, присвячених рекурентним респіраторним захворюванням у дітей молодшого шкільного віку. Інформаційний пошук здійснено в бібліографічних базах даних, зокрема Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club та American College of Physicians (ACP).

Результати досліджень

Було проведено імунологічне дослідження з наступним аналізом у популяції дітей із рецидивними респіраторними захворюваннями у Бразилії, контингент дітей від 1 до 6 років було розподілено на дві групи. Перша група включала дітей із рекурентними респіраторними інфекціями в анамнезі, без виявлення основної патології. Контрольна група включала здорових дітей без наявної рекурнної респіраторної патології [2]. Критерієм включення у групу рецидивних респіраторних інфекцій вважалося наявність 6 і більше випадків респіраторної інфекції на рік.

Дитячому контингенту було проведено таке дослідження, а саме: гемограму, рівень В-лімфоцитів та Т-лімфоцитів, а також продукцію проміжних активних метаболітів. За отриманими даними, не спостерігалося вірогідних значущих відмінностей між значеннями обох груп за кількістю складових гемограми – еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, лімфоцитів, моноцитів, а також рівня В-лімфоцитів

(CD19), Тхелперів (CD4), Т-супресорів (CD8) та їх співвідношення CD4/CD8. Було відзначено, що проміжіні метаоліти продуктів кисню в групі з рекурентними респіраторних захворюваннями були знижені порівняно з данипми контрольної групи, що, можливо, може впливати на їх мікробіцидну здатність [2].

Європейське товариство імунологів і лікарів усіх спеціальностей рекомендує оцінювати клінічну картину для ідентифікації дефіциту антитіл і комплементу (рецидивні інфекції ЛОР-органів); комбінованих Т- і В-клітинних порушень (нетиповий або тяжкий перебіг інфекцій, рецидивні інфекції, спричинені вірусами, грибками та внутрішньоклітинними збудниками); порушень нейтрофілів (рецидивні гнійні інфекції). Також рекомендується початкове тестування з визначення рівнів IgA, IgG, IgM, загального аналізу крові з наступним аналізом субпопуляцій лімфоцитів, зокрема, В-клітин (CD19), NKклітин (CD16/56), Т-клітин (CD3), у тому числі Т-хелперів (CD4) та Тцитотоксичних (CD8).

Наступним етапом діагностики рекомендується застосування генетичного тестування [3]. Деталізоване імунологічне дослідження дітей із рекурентними інфекціями має за мету виявлення осіб із тимчасовою імунною недостатністю та дітей, у яких імунна недостатність має стабільнй характер. Дана процедура сприяє ранній діагностиці та адекватному лікуванню. Треба звернути увагу на доцільність визначення рівнів підкласів IgG, особливо тоді, коли рівень загального IgG перебуває в межах референтних величин [2,3]. Однак значення, які вважаються референтними, слід розглядати неоднозначно, оскільки вони базуються на даних, отриманих у відносно невеликих вибірках дітей, а також залежать від методики визначення. Тому достовірність лабораторних значень потрібно аналізувати в комплексі з анамнестичними та клінічними даними. У наукових працях відзначається, що у дітей раннього віку можливий транзиторний дефіцит IgG та його підкласів, який має тенденцію до нормалізації в шестирічному віці. Отже, недоцільно визначати рівень підкласів IgG у дітей до 2 років, а після 4 років дослідження слід здійснювати разом з іншими показниками [4].

Розвиток імунної системи у дітей відбувається відносно повільно. Згідно з науковими даними, лише у 12-річному віці імунна системи починає функціонувати повноцінно. Тому при контакті з інфекційними фаторами у дітей молодшого віку часто розвиваються захворювання [5]. Зазвичай захворюваність на інфекції знижується із віком дитини [6]. Комітет експертів Міжнародного союзу імунологічних товариств (IUIS) рекомендує такі типи дефіциту IgG та їх клінічну презентацію: зниження одного або кількох підкласів IgG (безсимптомний перебіг або рекурентні вірусні/бактеріальні інфекції); зниження IgA та одного чи декількох підкласів IgG (рекурентні бактеріальні інфекції); специфічний дефіцит антитіл із нормальним рівнем імуноглобулінів та В-клітин (зниження здатності виробляти антитіла до специфічних антигенів) [7]. Також цікавим є факт, чи здатні діти виробляти антитіла до вакцин, зокрема полісахаридних (Pneumovax). Саме діти з низькою реакцією антитіл або їх відсутністю є більш вразливими до інфекцій [8].

У Нідерландах науковці провели обсерваційне когортне дослідження, метою якого було вивчення дефіциту підкласів IgG і специфічних полісахаридних антитіл як причину розвитку рекурентних респіраторних інфекцій у дітей. Досліджувана група включала 49 дітей із дефіцитом підкласів IgG та/або специфічних полісахаридних антитіл. Згідно з отриманими даними, низькі значення рівнів підкласів IgG мали 45 дітей, а специфічні полісахаридні антитіла виявлено у 11 дітей. Найбільш поширеним дефіцитом підкласів IgG був дефіцит IgG2 [9].

При наявності у дитини рекурентних респіраторних інфекцій, зокрема середнього отиту, синуситу, пневмонії, обґрунтованим є визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів IgM, IgG, IgA, IgE та підкласів IgG. У разі отримання референтних показників слід визначити наявність відповіді на полісахаридні пневмококові антигени. Відомо, що діти до 2 років не здатні виробляти антиполісахаридні антитіла, тому таке визначення можна здійснювати лише після дворічного віку. Було проведено дослідження з метою виявлення дефіциту специфічних антитіл у дітей віком від 3 до 14 років із рекурентними респіраторними інфекціями (6 або більше випадків гострих респіраторних інфекцій протягом року). Дітям здійснювали щеплення 23-валентною полісахаридною протипневмококовою вакциною. Ідентифікація антиполісахаридних антитіл проводилася на початковому етапі імунізації, через 45 днів та через рік

після здійснення імунізації. Через рік після імунізації вісім із двадцяти пацієнтів мали дефіцит специфічних антитіл [10]. Ізольований дефіцит підкласів IgG може проявлятися безсимптомним перебігом або презентацією рекурентних респіраторних інфекцій.

Сьогодні з'являються нові дослідження, які анонсують зниження частоти гострих респіраторних інфекцій, потреби в антибіотикотерапії та покращення якості життя за рахунок замісної імунотерапії [11]. Часто у дослідженнях відзначаються поєднання дефіцитів кількох класів імуноглобулінів або підкласів IgG. Отримані дані свідчать про те, що у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями відзначаються системні розлади зрілості та функціональної здатності імунної системи [12]. Однак зараз встановлено, що здорова печінка також є місцем складної імунологічної активності, опосередкованої різноманітним репертуаром імунних клітин [13]. Гострі респіраторні вірусні інфекції характеризується симптомами інфекційного токсикозу і переважним ураженням слизових оболонок дихальних шляхів. Печінка має унікальні анатомічні, клітинні та фізіологічні характеристики, які дозволяють очищати циркулюючі мікробні продукти, залишки тканин, змінені тромбоцити, продукти внутрішньосудинної коагуляції та різні біоактивні молекули [6–10].

Досліджено роль осі кишечник-печінка-легені в гострому респіраторному дистрес-синдромі. Печінка підтримує декілька фізіологічних механізмів, які сприяють розвитку, прогресуванню та зникненню гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), попередженню дифузного альвеолярного пошкодження (DAD), продукції білків гострої фази, арахідонової кислоти (AA), фактору росту (GF). Крім того, печінка відіграє ключову роль у синтезі білків, метаболізмі токсинів і ліків, а також у модуляції системних запальних реакцій і захисту організму. Стає все більш очевидним, що нормальна функція печінки забезпечує захист легень і необхідна для відновлення після пошкодження легенів (www.vnmu.edu.ua) [11,12]. З іншого боку, експериментальні дослідження свідчать про те, що функціональна активність печінки також є абсолютно необхідною для індукції пошкодження легень у щурів. Ці, очевидно, парадоксальні спостереження підкреслюють відповідну перехресну взаємодію між легенями та печінкою при ГРДС [13]. Незважаючи на добре визнану взаємодію печінки та легенів у патогенезі ГРДС, її основні механізми та її вплив на результат лікування цих пацієнтів майже не вивчені з кількох причин. По-перше, пацієнтів із захворюваннями печінки часто виключають з досліджень ГРВІ. Крім того, функція печінки не відображається точно стандартними тестами функції печінки в клінічних умовах, і печінка не є такою доступною, як інші органи, зокрема легені, що робить дисфункцію печінки не такою очевидною, як дисфункції інших органів. Нарешті, його клінічні наслідки також неоднорідні у важкохворих пацієнтів [14].

Печінка є критично важливим багатофункціональним органом, який є центром багатьох фізіологічних процесів. Печінкова недостатність через різні причини (наприклад, вірусна інфекція, надмірне харчування або онкологічний процес) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Печінка є основним органом, відповідальним за реакцію гострої фази. Організм реагує на пошкодження тканин або інфекцію місцевими змінами, такими як ті, що пов'язані із запаленням, і скоординованою послідовністю системного та метаболічного процесу, відомого як реакція гострої фази, спрямованої на відновлення гомеостазу та відновлення після пошкодження [15,16]. Однією з головних характеристик цієї відповіді гострої фази є зміна концентрації в плазмі (збільшення або зменшення) білків гострої фази, що експресуються в печінці [17]. Синтез білків гострої фази в печінці, що керує цитокінами, модулює системні й легеневі запальні реакції та проміжний метаболізм [18,19]. Печінкові білки гострої фази мають різноманітні функції, які включають мікробіоцидну та фагоцитарну активність, залучення імунних клітин до запальних ділянок, гемостаз, антиоксидантну дію та запобігання втраті заліза (наприклад, гаптоглобін) і антипротеолітичні дії для врівноваження активності протеази в місцях запалення (наприклад, α2-макроглобулін, α1-антитрипсин і α1-антихімотрипсин) [20,21]. У той час як локальне запалення виникає в альвеолярних просторах пацієнтів із ГРДС, гострофазова відповідь індукується в печінці [17,22].

Цікаво, що при ГРДС, спричиненому пневмонією, ця реакція гострої фази печінки виникає незалежно від бактеріальної дисемінації та залежить натомість від запальних сигнальних молекул, отриманих із легеневих

імунних клітин, таких як цитокіни IL-1, IL-6 та TNF-α [21]. Потім ці легеневі цитокіни можуть переміщатися з легенів у системний кровотік і в кінцевому підсумку змінювати експресію генів гострої фази в печінці після активації факторів транскрипції STAT3 (перетворювача сигналу та активатора транскрипції 3) за допомогою IL6 та активації RelA цитокінами ранньої відповіді TNF-α та IL-1 [20,21,22]. У відповідь на впливи цитокінів печінка змінює експресію багатьох білків гострої фази, таких як С-реактивний білок, α-1 антитрипсин, сироватковий амілоїдний білок А та інші, які, зі свого боку, можуть напряму повертатися назад до легенів і проходити в повітряні простори, де вони викликають запалення, переважно через активацію альвеолярних макрофагів. Ці фагоцитарні клітини є мішенями багатьох печінкових білків гостороі фази і С-реактивний білок [23,24]. Надмірне запалення в альвеолах може призвести до збільшення окисного стресу та пошкодження легень [25,26]. Окрім цього потенційно шкідливого ефекту, печінкові APP у місці екстравазації плазми мають інші потенційні функції, включаючи опсонізацію бактерій, активацію лейкоцитів, антипротеазу, антиоксидантну активність і модуляцію шляху згортання [21]. Ці механізми допомагають регулювати захист організму, обмежувати надмірне запалення та імунні реакції, а також сприяти очищенню бактерій, запобігаючи поширенню інфекції та знижуючи ризик пошкодження органів при пневмонії та сепсисі. Крім того, печінкові білки гострої фази забезпечують захист печінки, протидіючи TNF-залежній токсичності в печінці та послаблюючи системне запалення та смертність при сепсисі та пневмонії, спричиненій ГРВІ [27,28,29].

Висновки

Рекурентний перебіг респіраторних інфекційних захворювань у дітей потребує комплексного обстеження, яке виходить за межі компетенції тільки імунологів і вимагає залучення лікарів різних спеціальностей. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства імунодефіцитів, оцінка клінічної картини дозволяє своєчасно виявити імунні порушення, зокрема дефіцит антитіл і комплементу (рецидивні інфекції ЛОР-органів), комбіновані Т- і В-клітинні дефекти (атиповий або тяжкий перебіг інфекцій, повторні вірусні, грибкові та внутрішньоклітинні інфекції), а також дисфункцію нейтрофілів (рецидивні гнійні інфекції).

Двонаправлена вісь «печінка – респіраторний тракт», регульована білками гострої фази, відіграє ключову роль в інтеграції системної та легеневої імунної відповіді, підтриманні балансу між захисними механізмами організму та контрольованою активацією запалення для відновлення гомеостазу після ушкодження органів. Дисбаланс у цій взаємодії може бути значущим чинником у виникненні та прогресуванні гострих респіраторних інфекцій, розвитку ГРДС, а також ураженні інших органів.

REFERENCES

1. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. Eur J Clin Nutr [Internet]. 2021; 75(9):1309–18. Available from: https://doi.org/10.1038/s41430-021-00949-8
2. Calapodopulos NVI, Sawan-Mendonça MM, da Silva MV, Oliveira CJF, Weffort VR, Rodrigues DBR, et al. Association of recurrent upper respiratory tract infections with low production of oxygen intermediates in children. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2022 Jul;98(4):399–405. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755721001467
3. Lewandowicz-Uszyńska A, Pasternak G, Pentoś K. Immunoglobulin G Deficiency in Children with Recurrent Respiratory Infections with and Without History of Allergy. In: Pokorski M, editor. Medical and Biomedical Updates [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 63–70. Available from: http://link.springer.com/10.1007/5584_2020_541
4. Wahn V, von Bernuth H. IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. Pediatric Allergy and Immunology [Internet]. 2017 Sep 1;28(6):521–4. Available from: https://doi.org/10.1111/pai.12757
5. Nicholson LB. The immune system. Essays Biochem [Internet]. 2016 Oct 26;60(3):275–301. Available from: https://doi.org/10.1042/EBC20160017
6. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Pentoś K. Disorders of Humoral Immunity in Children with IgG Subclass Deficiency and Recurrent Respiratory Infections. In: Pokorski M, editor. Current Trends in Immunity and Respiratory Infections [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 99–106. Available from: https://doi.org/10.1007/5584_2018_263

7. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol [Internet]. 2015;35(8):696–726. Available from:
8. Wahn V, von Bernuth H. IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. Pediatric Allergy and Immunology [Internet]. 2017 Sep 1;28(6):521–4. Available from: https://doi.org/10.1111/pai.12757
9. Schatorjé EJH, de Jong E, van Hout RWNM, García Vivas Y, de Vries E. The Challenge of Immunoglobulin-G Subclass Deficiency and Specific Polysaccharide Antibody Deficiency – a Dutch Pediatric Cohort Study. J Clin Immunol [Internet]. 2016;36(2):141–8. Available from: https://doi.org/10.1007/s10875-016-0236-y
10. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017 Nov 1;17(11):1133–61. Available from: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1
11. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2017 Mar 1;139(3):S1–46. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023
12. Calatayud FM, Calatayud B, Gallego JG, González-Martín C, Alguacil LF. Effects of Mediterranean diet in patients with recurring colds and frequent complications. Allergol Immunopathol (Madr) [Internet]. 2017;45(5):417–24. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054616301173
13. Herrero R, Sánchez G, Asensio I, López E, Ferruelo A, Vaquero J, Moreno L, de Lorenzo A, Bañares R, Lorente JA. Liver-lung interactions in acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med Exp. 2020 Dec 18;8(Suppl 1):48. doi: 10.1186/s40635-020-00337-9. PMID: 33336286; PMCID: PMC7746785.
14. Siore AM, Parker RE, Stecenko AA, Cuppels C, McKean M, Christman BW, et al. Endotoxin-induced acute lung injury requires interaction with the liver. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2005;289(5):L769–L776. doi: 10.1152/ajplung.00137.2005. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
15. Weber M, Lambeck S, Ding N, Henken S, Kohl M, Deigner HP, et al. Hepatic induction of cholesterol biosynthesis reflects a remote adaptive response to pneumococcal pneumonia. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2012;26(6):2424–2436. doi: 10.1096/fj.11-191957. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
16. Hermanns MI, Kasper J, Dubruel P, Pohl C, Uboldi C, Vermeersch V, et al. An impaired alveolar-capillary barrier in vitro: effect of proinflammatory cytokines and consequences on nanocarrier interaction. J R Soc Interface. 2010;7(Suppl 1):S41–S54. doi: 10.1098/rsif.2009.0288.focus
17. *Quinton LJ, Jones MR, Robson BE, Mizgerd JP. Mechanisms of the hepatic acute-phase response during bacterial pneumonia. Infect Immun. 2009;77(6):2417–2426. doi: 10.1128/IAI.01300-08.* [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. *Weber M, Lambeck S, Ding N, Henken S, Kohl M, Deigner HP, et al. Hepatic induction of cholesterol biosynthesis reflects a remote adaptive response to pneumococcal pneumonia. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2012;26(6):2424–2436. doi: 10.1096/fj.11-191957.*
19. Young RP, Hopkins RJ, Marsland B. The gut-liver-lung axis, Modulation of the innate immune response and its possible role in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2016;54(2):161–169. doi: 10.1165/rcmb.2015-0250PS.
20. Patterson EK, Yao LJ, Ramic N, Lewis JF, Cepinskas G, McCaig L, et al. Lung-derived mediators induce cytokine production in downstream organs via an NF-κB-dependent mechanism. Mediat Inflamm. 2013;2013:586895. doi: 10.1155/2013/586895.
21. *Quinton LJ, Jones MR, Robson BE, Mizgerd JP. Mechanisms of the hepatic acute-phase response during bacterial pneumonia. Infect Immun. 2009;77(6):2417–2426. doi: 10.1128/IAI.01300-08.*
22. Gamble L, Bagby GJ, Quinton LJ, Happel KI, Mizgerd JP, Zhang P, et al. The systemic and pulmonary LPS binding protein response to intratracheal lipopolysaccharide. Shock. 2009;31(2):212–217. doi: 10.1097/SHK.0b013e31817c0d7d.
23. Quinton LJ, Blahna MT, Jones MR, Allen E, Ferrari JD, Hilliard KL, et al. Hepatocyte-specific mutation of both NF-κB RelA and STAT3 abrogates the acute phase response in mice. J Clin Invest. 2012;122(5):1758–1763. doi: 10.1172/JCI59408.

24. Zhang W, Xu W, Xiong S. Macrophage differentiation and polarization via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-ERK signaling pathway conferred by serum amyloid P component. J Immunol. 2011;187(4):1764–1777. doi: 10.4049/jimmunol.1002315. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
25. Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein increases cytokine responses to Streptococcus pneumoniae through interactions with fc gamma receptors. J Immunol. 2006;176(12):7598–7604. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7598. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
26. Hilliard KL, Allen E, Traber KE, Yamamoto K, Stauffer NM, Wasserman GA, et al. The lung-liver axis: a requirement for maximal innate immunity and hepatoprotection during pneumonia. Am J Respir Cell Mol Biol. 2015;53(3):378–390. doi: 10.1165/rcmb.2014-0195OC. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Frank JA, Wray CM, McAuley DF, Schwendener R, Matthay MA. Alveolar macrophages contribute to alveolar barrier dysfunction in ventilator-induced lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006;291(6):L1191–L1198. doi: 10.1152/ajplung.00055.2006. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
28. Renckens R, Roelofs JJTH, Knapp S, de Vos AF, Florquin S, van der Poll T. The acute-phase response and serum amyloid a inhibit the inflammatory response to Acinetobacter baumannii pneumonia. J Infect Dis. 2006;193(2):187–195. doi: 10.1086/498876. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
29. Sakamori R, Takehara T, Ohnishi C, Tatsumi T, Ohkawa K, Takeda K, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 signaling within hepatocytes attenuates systemic inflammatory response and lethality in septic mice. Hepatol. 2007;46(5):1564–1573. doi: 10.1002/hep.21837. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Отримано 08.01.2025 р.