

Senėjimo sąlygoti astmos patogenezės pokyčiai

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, senėjimas, kvėpavimo takai, bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, tarpląstelinis matriksas, eozinofilai, fibroblastai.

Santrauka. Senėjimas – natūralus procesas, prasidedantis vos gimus, kuris apima visą organizmą, įskaitant ir kvėpavimo takus. Amžiniai kvėpavimo sistemos anatomiciniai, fiziologiniai ir imuniniai pokyčiai gali turėti įtakos plaučių funkcijai bei įvairių kvėpavimo sistemos ligų eigai. Astma – viena labiausiai paplitusių lėtinių kvėpavimo takų ligų visame pasaulyje, todėl organizmo senėjimo poveikis šios ligos patogenezei itin aktualus. Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, sparčiai auga astmos paplitimas vyresnio amžiaus žmonių grupėje, būdinga sunkesnė eiga, mažesnis standartinių gydymo metodų veiksmingumas, blogesnės baigtys. Pastebėti astmos (ypač sunkios) patogenezės ir natūraliai sveikuose plaučiuose žmogui senstant vykstančių procesų panašumai. Norint kuo geriau suprasti astmos patogenezės mechanizmus, pastarąjį dešimtmetį didėjo domėjimasis pagrindinių ligos patogenezėje dalyvaujančių uždegimo ląstelių sąveika su struktūriniais apatinių kvėpavimo takų elementais. Manoma, kad etapinis kvėpavimo takų remodeliacijos procesų blokavimas galėtų pristabdyti struktūrinių pokyčių progresavimą ir sąlygoti geresnį gydymo efektą.

Astmai būdingi simptomai rašytiniuose šaltiniuose aprašyti dar 1870-aisias. Astma, kaip liga, įvardyta senovės Egipto laikais. 20-ojo amžiaus pradžioje jai priskirtas ir psichosomatinės ligos statusas, o lėtine uždegimo liga pripažinta tik 1960 metais, pradėjus vartoti uždegimą slopinančius vaistus. Iki šių dienų nuolat vykstantys intensyvūs tyrinėjimai astmos patogenezės srityje, atrandant vis naujus ligos aspektus, tik patvirtina, kokia liga yra heterogeninė. Taigi labai svarbu ją kuo geriau išmanyti, norint pasiekti kuo geresnių gydymo rezultatų. Nors atlikta ir atliekama daugybė tyrimų, vis dėlto astmos patogenezė vis dar iki galo nesuprasta. Pastaruoju metu daug dėmesio telkiama į eozinofilus, bronchų epitelį, tarpląstelinį matriksą, fibroblastus, jų poveikį bronchų lygiesiems raumenims ir dėl to atsirandančius struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius. Kadangi astmą įprasta laikyti jaunų žmonių liga, dažniausiai atliekamų tyrimų protokolai riboja tiriamųjų amžių, o gaunami rezultatai naudojami atnaujinant visoms amžiaus grupėms bendras diagnostikos, gydymo rekomendacijas, kuriant naujas gydymo strategijas. Tačiau kliniki-

nėje praktikoje vyresniems astma sergantiems pacientams taikant įprastus ligos gydymo principus, neretai sunkiau sekasi kontroliuoti ligą, išvengti jos komplikacijų. Didėjant vyresnių žmonių populiacijai (PSO duomenimis), auga ir susidomėjimas žmogaus senėjimo įtaka įvairių ligų patogenezei. Eksperimentinių tyrimų (atliekamų daugiausia su gyvūnais) rezultatai leidžia daryti prielaidas, kad, senstant organizmui, atsiranda amžinių pokyčių ligų patogenezės mechanizmuose, galinčių lemti sunkesnę ligos eigą, gydymo sunkumus. Ne išimtis – ir astma.

ASTMOS FENOTIPAI

Astmos įvairialypiškumą pagal skirtingus dominuojančius klinikinius, patogenezinius veiksnius, nevienodą atsaką į gydymą išduoda išskiriamų ligos fenotipų gausa. Pagal simptomus ir eozinofilinį uždegimą skiriama jaunystėje prasidedanti atopinė astma, gerybinė astma, antsvorį turinčių asmenų astma, ankstyvais dominuojančiais simptomais pasireiškianti astma ir astma su vyraujančiais uždegimo pokyčiais [1]. Pagal granulocitų raišką indukuotuose skrepliuose liga gali

būti eozinofilinė, neutrofilinė ir mišri granulocitinė arba paucigranulocitinė (kai nustatomas normalus kiekis tiek eozinofilų, tiek neutrofilų). Pagal atsaką į vartojamus vaistus skiriami atsparios gliukokortikoidams ir aspirino netoleruojančių asmenų astmos pogrupiai [2, 3]. Bandytas skirstyti astmą pagal Th2 antikūnų kiekį kraujo serume gali būti naudingas vertinant galimą gydymo antiinterleukinu 13 naudą [4], o azoto oksido koncentracijos iškvėpiamame ore ir eozinofilų skaičiaus skrepliuose matavimas yra vertingas predikcinis rodmuo prognozuojant atsaką į gydymą gliukokortikoidais [5].

Įvairių autorių nuomonės skiriasi vertinant situaciją, kai vaikystėje nepatyręs respiracinių simptomų asmuo astma susergera suaugęs – ar tai atskiras astmos „vienetas“ [6] ar tylios astmos eigos tęsia ir vėlyvas klinikinis pasireiškimas? Taip pat diskusijų kelia medicinos literatūroje vartojami vyresniųjų astmą apibūrinantys terminai: vėlyvos pradžios astma (angl. *late-onset asthma*) ir suaugusiųjų astma (angl. *adult asthma*). Ar tikrai juos galima vartoti kaip sinoniminius terminus? Viena-reikšmių atsakymų į šiuos klausimus

nėra. Riboti ir duomenys apie vyresniųjų astmos fenotipavimą. H. M. Park su bendr. (2015 m.) atliko vyresnio amžiaus sergančiųjų astma klasterinę analizę ir pabandė ją pirmą kartą suskirstyti į potipius. Aiškiai išskirtos keturios grupės: 1) ilga simptomų trukmė ir ženkli kvėpavimo takų obstrukcija, 2) dominuoja moteriškoji lytis bei normali plaučių funkcija, 3) dominuoja rūkantys vyrai ir susilpnėjusi plaučių funkcija, 4) aukštas kūno masės indeksas bei ribinė plaučių funkcija [7]. Toks klasterinis grupavimas pasirodė esąs ir stiprus predikacinis laiko iki pirmojo astmos paūmėjimo veiksnys (*log-rank p = 0,01*) [8].

Kol kas nėra aiškiai apibrėžtos ar specifiniais patomorfologiniais žymenimis paremtos bendros visoms amžiaus grupėms tinkamos astmos klasifikacijos į potipius, kas padėtų greičiau atpažinti sunkesnius ligos atvejus, įvertinti dominuojantį patogenezės aspektą, nuspėti galimą vaistų poveikį ir taip konkrečiam pacientui skirti efektyviausią, individualizuotą astmos gydymą (ypač vyresnio amžiaus ligoniams, kurių ligos eiga dažniau būna sunkesnė) [9]. Visos pastangos suskirstyti astmą į kelis konkrečius fenotipus baigiasi vis naujų fenotipų atradimu, kas tik dar kartą įrodo esant neatskleistų ligos patogenezės aspektų. Tačiau, nepaisant tokios gausybės aprašomų astmos potipių, klinikinėje praktikoje dažnai naudojamas elementariausias astmos skirstymas į ankstyvą praeinančią, nuolatinę (tiek alerginę, tiek be atopijos požymių) ir vėlai prasidėjusią astmą. Būtent pastaroji šiuo metu ir kelia didelį mokslininkų susidomėjimą, bandant atsakyti į klausimą, ar amžiniai pokyčiai ir nulemia dažnesnius sunkios ligos eigos, nepakankamo skiriamo gydymo efekto atvejus.

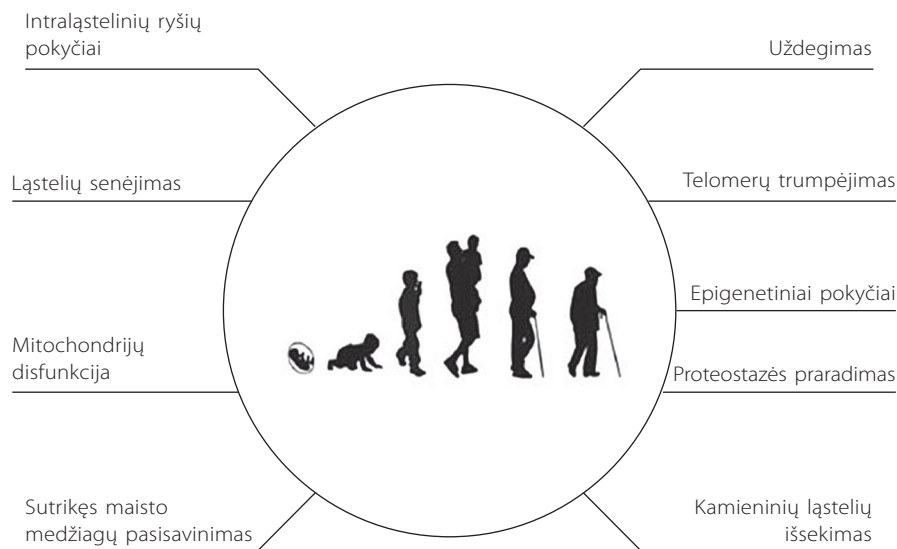
ASTMA IR SENĖJIMAS

Astma paplitusi visame pasaulyje. Skaičiuojama, kad šia liga serga apie 334 mln. žmonių, tai sudaro apie 5 proc. visos populiacijos, o kai kuriose šalyse – iki 18 proc. gyventojų [10, 45]. Epidemiologinių tyrimų ir PSO duomenimis, pastaraisiais dešimtmečiais labai išaugo sergamumas šia liga, vaikams ir suaugusiems dažniau nustatoma sunki ligos forma. Buvo įprasta manyti, kad astma dažniausiai serga vaikai ir jauni darbingo amžiaus žmonės, tačiau senėjant visuomenei, kas yra pagrindinė gerėjančios medicininės priežiūros ir gydymo bei mažėjančio gimstamumo rezultatas, šia liga (tiek diagnozuota, tiek nediagnozuota) serga vis didesnė vyresnio amžiaus asmenų dalis. Koks tikslesnis vėlyvos pradžios astmos paplitimas, įvardyti sudėtinga dėl įvairių autorių skirtingos vėlyvos astmos pradžios sampratos (varijuoja nuo 25–45 metų iki 65 metų). Imant ne jaunesnius kaip 65 metų amžiaus asmenis, paplitimas svyruoja tarp 4 ir 8 proc., kas sudaro daugiau nei 2 mln. pasaulio gyventojų [10, 11]. Jei vėlyva pradžia laikytume 20–25 gyvenimo metus, pavyzdžiui, Jungtinėje Karalystėje tai sudarytų apie 7,7 proc. astmos atvejų [12]. Abu minėti vėlyvos pradžios astmos vertinimai iš esmės yra teisingi, nes plaučiai funkcinio požiūriu subręsta iki 20–25 gyvenimo metų, o bendri organizmo senėjimo požymiai prasideda vos gimus. Ženkliai didėjant astmos paplitimui tarp vyresniųjų asmenų, natūraliai auga ir gydymui

skiriamos išlaidos bei socioekonominė našta. Vien Europoje su astma susijusios išlaidos sudaro apie 18 mln. eurų per metus [13, 14]. Nors vyresnio amžiaus asmenų astmos paplitimas didelis, turima mažai veiksmingų visuomenės sveikatos priemonių, gerinančių astmos baigtis, taip pat ir mirtingumą nuo šios ligos [7]; astmos raida, diagnostika ir gydymas šioje amžiaus grupėje nepakankamai ištirti [15]. Atliekant sisteminę medicinos literatūros apžvalgą, galima pastebėti, kad senjorai (vyresni nei 60–65 metų amžiaus) beveik niekada neįtraukiami į daugybę didelės apimties tyrimų. Todėl nenuostabu, jog trūksta įrodymų apie ligos pasireiškimo, diagnostikos skirtumus, taip pat ir apie natūralią ligos eigą šioje populiacijoje [15].

Suaugusiųjų astma kaip atskiras subtipas pradėta išskirti daugiau nei prieš pusę amžiaus. Jau 1940 m. Rackemann pastebėjo, kad nealerginės astmos pradžia tipiskai vėlyva, būdinga sunkesnė klinikinė ligos eiga [16]. Iš tikrųjų, vertinant astmą, kuri prasideda vyresniame amžiuje (lyginant su prasidedančia vaikystėje), išskiriami tokie klinikiniai aspektai kaip ženkliai rečiau nustatomas alerginis ligos komponentas (iki 30 proc. atvejų), sunkesnė ligos forma ir eiga, spartesnis plaučių funkcijos blogėjimas [17, 18], prastesnis atsakas į skiriamą gydymą [6], ypač β2 adrenoreceptorių agonistais [19], pastebima ir neigiamą įtaką gretutinėms ligoms. Tikėtina, kad ir gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais gali būti veikiamas amžinių pokyčių. Tyrimuose nustatyta, kad sergant gliukokortikoidams atsparia astma būna padidėjęs interleukino (IL)-2 (pagrindinis jų šaltinis yra 2 tipo T ląstelės pagalbininės (Th2), kurių sukeliama imuninis atsakas yra dominuojantis astmos patogenezėje) ir IL-4 kiekis [20]. Tyrime, analizavusiame senėjimo įtaką kvėpavimo takų remodeliacijai ūminės astmos atvejais pelių modeliuose, nustatyta, kad senėjant didėja IL-4 koncentracija (IL-5, IL-13 mažėja) [21]. Su neutrofile astma (tokia dažnu atveju ir yra nealerginė vyresniųjų astma) susijęs didesnis Th17 kiekis [22, 23]. Kadangi IL-4, Th17 padaugėjimas siejamas su sunkia astma, o Th17 – ir su neutrofile astma, IL-2 ir IL-4 – su atsparumu gliukokortikoidams, tai iš dalies paaiškina, kodėl vyresniesiems astma būna sunkesnės eigos, prasčiau reaguoja į pagrindinį astmos gydymą. Tyrimai sunkios astmos srityje nėra baigtiniai. Labai svarbu gilinti astmos patogenezės žinias dėl ypač vyresniame amžiuje didėjančio atsparumo skiriamiems vaistams, išliekančios bronchų obstrukcijos. Tikėtina, kad amžiniai pokyčiai turi įtakos kvėpavimo takuose esančių receptorių jautrumui, per daug ligos metų lėtinio uždegimo fone kintančiai bronchų struktūrai.

Žmogui senstant, pokyčiai apima visą organizmą, įskaitant ir kvėpavimo takus. Nors senėjimas yra ne liga, senėjimo procesas sumažina organizmo funkcinis rezervas ir padidina jautrumą ligoms. Lopez-Otin su bendr. išskiria devynis pagrindinius organizmo bendro senėjimo požymius: ląstelinis senėjimas, intra ląstelių ryšių pokyčiai, mitochondrijų disfunkcija, sutrikęs maisto medžiagų pasisavinimas, kamieninių ląstelių išsekimas, proteostazės praradimas, epigenetiniai pokyčiai [24] (pav.). Visi išvardyti reiškiniai būdingi ir kvėpavimo sistemai. Senstančios kvėpavimo sistemos pokyčius galima skirti į tris dideles



1 pav. Bendrieji žmogaus organizmo senėjimo požymiai [42]

pagrindines grupes: anatomiciniai-struktūriniai, funkciniai-fiziologiniai ir imuniniai pokyčiai.

Anatomiciniai-struktūriniai pokyčiai bendruoju požiūriu apima krūtinės ląstos elastingumo sumažėjimą, krūtinės ląstos ir krūtininės stuburo dalies deformacijas, dėl kurių gali didėti įprastam kvėpavimui reikalingos pastangos [25]. Plaučių parenchima pamažu praranda atramines struktūras, vystosi vadinamoji senilinė emfizema (senstant didėja funkcinė liekamoji talpa (angl. *Functional Residual Capacity*, FRC), liekamasis tūris (angl. *Residual Volume*, RV) [25]), uždegimo ląstelių veikiami proliferuoja bronchų lygieji raumenys, manoma, pasikeičia tarpląstelinio matriksio kiekybinė ir kokybinė sudėtis [26, 27]. Silpnėja kvėpuojamieji raumenys, galintys trikdėti efektyvų atsikosėjimą ir sekreto iš kvėpavimo takų pašalinimą (palankios sąlygos tarpti infekcijai). Pastarąjį blogina kvėpavimo takus dengiančio virpamojo epitelio funkcijos – mukociliarinio klirenso – sutrikimas. Amžiniai pokyčiai paliečia net ir kvėpavimo takuose esančius receptorių, o tai kliniškai pasireiškia silpnesniu atsaku į tą patį gydymą, lyginant vyresnius su jaunais [25]. Atliktas didelis (n = 2064) perspektyvusis daugiacentris klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti įvairių amžiaus grupių (nuo 18 metų, neapibrėžiant galutinės amžiaus ribos) tiriamieji,

kuriems jau diagnozuota astma. Vyresniesiems nustatytas mažesnis bronchus plečiančių vaistų efektyvumas (35–54 metų grupėje $\beta = -0,7$ (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) $-9,4-(-8,0)$; ≥ 55 metų amžiaus $\beta = -18,4$ (95 proc. PI $-31,9-(-4,9)$) [28]. Vyresniesiems dažniau teko astmą gydytis stacionare ($p < 0,001$), o esant sunkiems astmos paūmėjimams rečiau pasireiškė sunkiai astmai būdingi simptomai ($p = 0,001$) [28].

Funkcinio požiūriu, kaip minėta, plaučiai „bręsta“ iki 20–25 metų amžiaus [25], po to prasideda su senėjimu susijęs natūralus plaučių funkcijos silpnėjimas, dažnai apibūdinamas mažėjančiais forsuito iškvėpimo per pirmą sekundę (angl. *Force Expiratory Volume in 1 Second*, FEV₁) ir forsuitos gyvybinės talpos (angl. *Force Vital Capacity*, FVC) rodikliais. Didėja įtakos arterinio kraujo deguonies kiekiui (tačiau neveikiantis anglies dvideginio pašalinimo). Vyresnio amžiaus žmonėms pastebimas sumažėjęs dusulio jutimo slenkstis, suprastėjęs ventiliacinis atsakas į hipoksiją ar hiperkapniją, dėl to jie labiau pažeidžiami sirgdami ligomis, kai organizmui reikia didesnių ventiliacinės funkcijos kompensacinių pajėgumų (pvz.: širdies nepakankamumu, pneumonija ir t. t.). Visa tai dažnu atveju lemia prastesnius ne tik astmos, bet ir kitų ligų gydymo rezultatus [25].

Vyresniems asmenims (ypač >60 m.) dažnesni atvejai, kai sunku nustatyti plaučių funkcijos blogėjimo etiologinį veiksnį dėl neretai tiek astmai, tiek lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingų simptomų (astmos ir LOPL „overlap“ sindromas) [29]. Kodėl taip yra, klausimas lieka atviras. Viena iš galimų hipotezių – su senėjimu susiję astmos patogenezės ypatumai. Illi su bendr. atlikto didelio astma sergančių vaikų tyrimo [30] duomenimis, per pirmuosius gyvenimo metus patyrus ekspoziciją alergenu ar įvykus sensibilizacijai, nustatomas lėtinis bronchų hiperreaktyvumas ir sutrikusi plaučių funkcija mokyklinio amžiaus vaikams, t. y. vyresniems nei alergeno ekspozicijos ar sensibilizacijos metu. Šie rezultatai neprieštarautų hipotezei, kad senėjimas turi įtakos astmos patogenezei.

Imuniniai pokyčiai susiję su santančia imunine sistema, kamieninių ląstelių išsekimu ir, tikėtina, su kintančiomis uždegimo ląstelių efektorinėmis savybėmis, dėl to sutrinka imuninis atsakas. Imuninę sistemą įprasta skirti į įgimtą ir įgytą. Nors pastarosios veikia nepriklausomai, vis dėlto yra šias sistemas jungiantis ryšys. Amžiniai pokyčiai susiję su pakitusiu ląstelinio/adaptacinio imuniniu atsaku (labiausiai T ląstelių) dėl sutrikusios imuninio atsako reguliacijos [31]. Palyginti su minėtais ląstelinio imuniteto pakitimais, įgimto imuniteto savybės amžiniai pokyčiai paveikia mažiau. Sutrinka T ląstelių proliferacija, mažiau gaminama IL-2, prastėja atsakas į antigenus [32]. Neintensyvus uždegimas, kuris fiziologiškai pastebimas net ir sveikiems vyresnio amžiaus asmenims, prisideda prie progresuojančios vidaus organų, tarp jų ir plaučių, disfunkcijos [33, 34]. Uždegimas gali lemti proteolitinę ar antioksidantų sąlygotą plaučių matricos pažeidimą, mažėjantį alveolių kiekį ir dėl to sutrikdyti dujų apykaita per alveolių membranas. Dėl amžinės užkrūčio liaukos involucijos sumažėja naiviųjų T ląstelių gamyba, santykinai padidėja atminties T ląstelių proporcija, mažėja T ląstelių įvairovė, todėl daugiau problemų kyla organizmui kovojant su nauju užkratu ar antigenu. Be to, vyresnio amžiaus asmenims gali sutrikti naiviųjų T ląstelių aktyvavimas

[35]. Įgimto imuniteto amžiniai pokyčiai atsiranda dėl imuninių ląstelių, įskaitant neutrofilus, monocitus ir makrofagus, membranų pokyčių, su receptorių veikla susijusių signalinių kelių pakitimų ir persistuojančio uždegimo, palaikomo citokinų ir oksidacinio streso, senėjančiame organizme [36–38]. Nors šie pokyčiai ir neženklūs, tačiau turi įtakos bendram imuniteto „senėjimui“. Kalbant apie vietinį imuninį atsaką plaučiuose, atliktas tyrimas analizuojant bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystį. Pastebėta, kad vyresniems asmenims randama didesnis neutrofilų kiekis, mažesnė makrofagų procentinė išraiška, lyginant su jaunesniais asmenimis, pastebėtas su amžiumi susijęs IgM, IgA koncentracijos, CD4⁺/CD8⁺ santykio padidėjimas BAL skystyje [25].

Pagal dualistinę žmogus sampratą, žmogaus sveikata priklauso ne tik nuo fizinės kūno sveikatos, bet ir nuo psichinės. Astmos diagnozė nepriklausomai nuo amžiaus siejama ir su patiriamu psichologiniu diskomfortu, didesne nerimo ir depresijos rizika, kartu mažėjančia motyvacija kontroliuoti ligą, menkesniu gyvenimo kokybės vertinimu [15] (ne veltui ligos istorijoje astma vadinta psichosomatinė liga). Senstant ir taip besikeičiantys tipiški psichopatologiniai fenomenai, didėjanti depresijos rizika, lydintys kiti psichikos sutrikimai tik dar labiau apsunkina astma sergančio žmogaus gyvenimą, sunkina kai kurių gretutinių ligų, dažnai neatsiejamų nuo vyresnio amžiaus, eigą ir reikšmingai sutrikdo psichikos sveikatą.

Stebint plaučių ir kvėpavimo takų senėjimo požymius, jų panašumą su astmos patogenezė, akivaizdžius vyresnių suaugusiųjų astmos klinikinius ir gydymo efektyvumo skirtumus, manoma, kad senėjimas turi įtakos astmos eigai, gydymui ir baigtims. Tačiau tikslūs mechanizmai neaiškūs, kelia didelį mokslininkų susidomėjimą. Bene daugiausia dėmesio telkiama į amžinius imuninės sistemos pokyčius, remodeliacijos procesus ir jų įtaką astmos patogenezėi, ligos eigai ir gydymo efektyvumui.

Imuninio atsako amžiniai pokyčiai

Ar senėjantis imunitetas turi klinikinių pasekmių? Su senėjančiu imunitetu apskritai siejamas didesnis imlumas infekcijoms, didesnė supiktybėjimo rizika, dažnesnės autoimuninės „atakos“. Tačiau, kaip senėjantis imunitetas veikia lėtines kvėpavimo takų uždegimo ligas (pvz., astmą), nepaisant nuolatinių tyrinėjimų, klausimas išlieka atviras.

Suaugusio žmogaus organizme pirminiai limfoidiniai audiniai yra kaulų čiulpai ir užkrūčio liauka. Kaulų čiulpuose gaminamos uždegimą reguliuojančios bei fagocitinės ląstelės (dauguma jų yra įgimto, nespecifinio imuninio atsako ląstelės): eozinofilai (eozinofiliniai granulocitai), bazofilai (bazofiliniai granulocitai), polimorfonukleariniai leukocitai (neutrofilai, arba neutrofiliniai granulocitai), makrofagai, natūralieji žudikai ir B limfocitai bei antigeną pristatančios ląstelės (makrofagai, dendritinės ląstelės); jie toliau bręsdami įgyja savo specializuotas funkcijas. Senstant kaulų čiulpų mažėja, senka jų funkcija. Silpnėjančias įgimto imuniteto funkcijas rodo mažėjantis makrofagų, neutrofilų, dendritinių ląstelių aktyvumas [39]. Atliktas tyrimas, kuriame vertinta senstančių gyvūnų alveolių

makrofagų, galinčių išskirti reaktyvias deguonies formas ir azoto oksidą, funkcijos. Nustatyta gerokai sumažėjusi reakcija į lipopolisacharidų (bakterijų į kraują išskiriamų endotaksinų) stimuliaciją, palyginti su sveikų suaugusiųjų kontroline grupe [40].

Imuninio atsako vystymuisi ir limfoidinio audinio gamybai labai svarbi užkrūčio liauka (dar vadinama čiobrialiauke). Joje subręsta kamieninės ląstelės, o viena jų grupė, priklausanti nuo liaukos, yra T limfocitai (esminė ląstelinio imuniteto dalis). Čiobrialiaukė gamina biologiškai aktyvią medžiagą timoziną, svarbią T limfocitų gamybai kaulų čiulpuose. Nesubrędę T limfocitai iš kaulų čiulpų migruoja į užkrūčio liauką, ten baigia vystytis ir kraujotakos bei limfine sistema pasklinda po visą kūną. Liauka ypač didelė būna vaikystėje, lytiškai subrendus palaipsniui mažėja ir senstant involiucionuoja. Dėl to mažėja naiviųjų T limfocitų gamyba [41], padaugėja atminties T ląstelių, kartu sumažėja T ląstelių įvairovė [42, 43]. Senstant mažėja ir citokinų sekrecija, T ląstelių proliferacija [44, 45]. Šie T ląstelių pokyčiai prisideda prie įgyto imuniteto funkcijos susilpnėjimo.

Sergant astma, sutrinka apsauginė kvėpavimo takų epitelio funkcija, padidėja pralaidumas antigenams. Nespecifinio imuniteto grandies pažeidimas sudaro palankias sąlygas įkvėptiems alergenams, virusams ar cheminėms medžiagoms lengvai prasiskverbti į gilesnius kvėpavimo organų audinius ir sukelti imuninį atsaką. Dirgiklis (alergenai ar virusai), patekęs į kvėpavimo takus, skatina epitelio ląsteles gaminti ir išskirti užkrūčio stromos limfopoetiną (uždegimo atsako formavimuisi ir kvėpavimo takų remodeliacijai svarbų citokiną [46]). Šis, priklausomai nuo dirgiklio sudėties, skatina įgimto imuniteto dalyvių, dendritinių ląstelių, aktyvumą bei chemokinių sekreciją, putliųjų ląstelių stimuliaciją, IL-5, IL-6, IL-13 išsiskyrimą. Suaktyvintos dendritinės ląstelės migruoja į sritinius limfmazgius ir tampa specifinio imuninio atsako generatorėmis, be to, sukelia alergeniui specifinių naiviųjų T limfocitų virsmą į Th2 limfocitus, gaminančius IL-4, IL-5, IL-13 bei naviko nekrozės veiksnius, skatinančius imunoglobulino E (IgE) gamybą, eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą, ir Th17 limfocitus, išskiriančius IL-17A, IL-17E, IL-6, IL-22. Pastebėta, kad Th17 dažnu atveju susijęs su neutrofiliniu uždegimu [22, 23]. Tyrimų metu naudojant specifinę bronchų provokaciją alergenu pastebėta, kad Th17 susijęs ir su alerginės kilmės astma (didesnė ląstelių koncentracija nustatoma išsivysčius vėlyvai uždegimo reakcijai į įkvėpiamą alergeną), ir su sisteminiu uždegimu [39].

Jaunų žmonių astmai būdingas eozinofilinis patogenezės komponentas ir Th2 imuninis atsakas, tuo tarpu atlikti tyrimai rodo, kad vyresniems astma sergantiems asmenims su vyraujančiu neutrofiliniu uždegimu, tikėtina, svarbų vaidmenį vaidina Th1 imuninis atsakas [47]. Senyviems pacientams nustatomas labai ryškus T ląstelių aktyvumas ir padidėjusi žmogaus leukocitų antigenų (HLA-) DR bei CD69 raiška [48]. Pastebėta, kad senstant sumažėja ir B ląstelių populiacija, naivieji B limfocitai virsta antigeną pristatančių B ląstelių kohorta [49]. Sumažėjusi antikūnų gamyba gali būti atsakinga už prailgėjusią antigenų

circuliaciją, kas būdinga vyresniems asmenimis [48].

T limfocitų populiacijos pokyčiai, sutrikęs B ląstelių sąlygoto antige-
no pristatymas, pakitusios eozinofilų
funkcijos kartu su mažėjusiomis fa-
gocitozės galimybėmis yra neabejotini
amžiniai imuninės sistemos pokyčiai
[48].

Pastarųjų metų eksperimentinių
tyrimų su gyvūnais rezultatai rodo
Th17 ir jų išskiriamų citokinių reikš-
mę neutrofilinio kvėpavimo takų
uždegimo vystymuisi sergant astma.
Pastebėta, jog kvėpavimo takuose vy-
raujančioms neutrofilams dažnesnė sunki
astmos eiga, ryškesnis plaučių funk-
cijos pažeidimas ir nepakankamas at-
sakas į gydymą gliukokortikoidais [50,
51]. Th17 ląstelių svarba nustatyta ir
moksliniame alergine astma sergan-
čių žmonių tyrime: padidėjusi IL-17
(daugiausia gaminamo Th17 ląstelių)
koncentracija susijusi su sunkios eigos
astma ar neutrofiliniu kvėpavimo takų
uždegimu [52–54].

Siekiant įvertinti amžines imuni-
teto savybes, Th2, Th17 imuninį at-
saką sergant alerginėmis kvėpavimo
takų ligomis, atlikta tyrimų. Vienas
jų – naudojant namų dulkių erkėmis
sensibilizuotų pelių modelį [55]. Aler-
ginių kvėpavimo takų ligų savybės,
pvz.: gleivinės ląstelių hiperplazija,
eozinofilų ir limfocitų infiltracija kvė-
pavimo takuose, Th2 citokinių raiška ir
serumo IgG1 koncentracija buvo ryš-
kesnės vyresnėms pelėms [55], o jau-
nesnėms pelėms nustatytas ryškesnis
bronchų hiperreaktyvumas. Tačiau tik
vyresnėms pelėms po sensibilizacijos
namų dulkių erkių alergenu išsivystė
kvėpavimo takų neutrofilinė infiltraci-
ja ir pasireiškė Th17 imuninis atsakas,
o BAL skystyje buvo padidėjęs citoki-
nų IL-17A bei KC, blužnyje T ląstelių
gaminamo citokino Th17 kiekis. CD4⁺
T ląstelių suaktyvėjimas ir kaulų čiul-
pų dendritinių ląstelių sensibilizacija
namų dulkių erkių alergenu lėmė sti-
presnį Th17 citokino atsaką ląstelėse,
izoliuotose iš senų pelių. Remiantis šio
tyrimo rezultatais teigiama, kad aler-
ginių kvėpavimo takų ligų savybės, jų
sunkumas priklauso nuo amžiaus; pa-
stebėtas stipresnis Th17 imuninis at-
sakas senėjant [55]. Taigi, vyresniame
amžiuje, jei yra atopinis komponentas,

astma linkusi pasireikšti sunkiu alergi-
nės kilmės kvėpavimo takų uždegimu
su mišriu Th2/Th17 imuniniu atsaku
[55].

Literatūroje neretai aprašomi se-
nėjimo nulemti imuninių ląstelių
funkcijų pokyčiai, sąlygoti T ląstelių,
neutrofilų, fagocituojančių makrofagų,
dendritinių ląstelių. Tačiau nespecifi-
nio ir specifinio imuninio atsako re-
akcijose dalyvauja ir daugiau kraujo
ląstelių. Kalbant apie alerginę astmą
ir biologinius senėjimo pokyčius, bene
daugiausia dėmesio telkiama į eozino-
filus, manoma, pagrindinius astmos
patogenezės veiksnius. Eozinofilai
gausiai migruoja į astma sergančio
asmens kvėpavimo takus, ypač paū-
mėjimų metu, o jų kiekis kvėpavimo
takuose koreliuoja su ligos sunkumu
[56, 57]. Tačiau informacijos apie
eozinofilų amžinius pokyčius maža.
S. M. Mathur su bendr. (2016 m.) at-
likto tyrimo [8], kuriame vertintos su
amžiumi susijusios eozinofilų funk-
cijos ir galima jų įtaka astmai, duo-
menimis, kvėpavimo takų eozinofilija
įvairiose amžiaus grupėse yra panaši,
tačiau pastebėta vyresnių asmenų pe-
riferinio kraujo eozinofilų efektorinių
funkcijų pokyčių. Astmos alerginio
uždegimo patofiziologijai svarbios
eozinofilų „efektorinės“ funkcijos yra
eozinofilų degranuliaciją, superoksido
jonų gamyba, adhezija ir chemotaksis.
Tiriamieji pagal amžių suskirstyti į 2
grupes: 20–40 ir 55–80 metų. Vertin-
tas eozinofilų aktyvumas pagal eozino-
filų degranuliaciją, superoksido anijo-
nų gamybą, adheziją ir chemotaksį [8].
Eozinofilų degranuliacija, sąlygota IL-5
stimuliacijos, buvo ženkliai mažesnė
vyresnio amžiaus grupėje ($p = 0,025$).
Eozinofilų superoksido anijonų gamy-
ba reaguojant į forbolmiristato acetatą,
nors ir buvo mažesnė vyresniesiems,
tačiau statistiškai nereikšmingai ($p =$
 $0,097$). Eozinofilų adhezija, chemo-
taksis, plaučių funkcija ir eozinofilai
skrepliuose procentine dalimi abie-
jose grupėse buvo panašūs. Tyrimo
trūkumas, kad išsiskirti tikslams
siekti naudoti periferinio kraujo eo-
zinofilai.

Manoma, jog alerginės astmos pa-
togenezeje eozinofilai vaidina pagrini-
dinį vaidmenį ir, nepaisant sutriku-
sio imuninio atsako, išlieka glaudžiai

susiję su bronchų hiperreaktyvumu,
struktūriniais pokyčiais bei astmos
simptomais vyresniems žmonėms
[58, 59]. Tai gali lemti svarbius kli-
nikinius skirtumus vyresniems astma
sergantiems pacientams dėl amžiaus
sąlygotų uždegimo ląstelių funkcijų
pokyčių, galinčių turėti įtakos ligos
pasireiškimui ir (ar) atsakui į gydymą.
Todėl vyresnio amžiaus asmenims su-
trikusi reakcija į infekciją, sustiprėjęs
kvėpavimo takų uždegimo kompo-
nentas (sustiprėjantis dėl senstant ir
taip fiziologiškai kvėpavimo takuose
vykstančio nuolatinio uždegimo) gali
sąlygoti sunkesnę ligos formą ir eigą,
užsitęsusių infekciją, lemti antrinius
lėtinio uždegimo pokyčius ir remo-
deliacijos pasekmes.

Senėjimo įtaka kvėpavimo takų remodeliacijai

Astma sergančio asmens bronchų ly-
giųjų raumenų struktūriniai ir mor-
fologiniai pokyčiai aprašyti dar 1922
metais, pastebėjus, jog atliekant po-
mirtinį tyrimą nuo astmos paūmėjimo
(lyginant su kitomis mirties priežas-
timis) mirusiesiems asmenims randami
ženkliai storesni bronchai, ypač bron-
chų lygiųjų raumenų sluoksniis [60].
Kaip paaiškėjo tolesniuose astmos
patogeneze tyrimuose, tai buvo vien-
as iš svarbiausių struktūrinių bron-
chų pokyčių sergant astma [61–64].
Bronchų remodeliacijai be bronchų
lygiųjų raumenų masės padidėjimo
priskiriama ir didesnis bronchų epi-
telio pažeidžiamumas, taurinių ląstelių
hiperplazija, suaktyvėjusi angiogene-
zė, kolageno sankaupos pogleivyje, pa-
kitusi kitų tarpląstelinio matriksio balty-
mų kiekybinė ir kokybinė sudėtis [65].
Kvėpavimo takų remodeliaciją galima
vadinti specifiniu atsaku į pažeidimą
(astmos atveju į lėtinį kvėpavimo takų
uždegimą), kas didina bronchų hiper-
reaktyvumą sergant astma. Vyresnie-
siems dėl kvėpavimo takuose nuolat
vykstančių remodeliacijos procesų
paprastai būna nevisiškai išnykstanti
bronchų obstrukcija (nepaisant var-
tojamų bronchus plečiančių vaistų),
sunkinanti ligos eigą. Manoma, kad
sunkesnė astmos eiga, spartesnis plau-
čių funkcijos silpnėjimas susijęs su re-
modeliacijos procesais, kurie, atrodo,
senstant keičiasi.

Remiantis iki šiol atliktų tyrimų duomenimis, bronchų sustorėjimą sergant astma daugiausia lemia bronchų lygiųjų raumenų hiperplazija bei hipertrofija ir tarpląstelinio matrikso baltymų kaupimasis [61–64, 66].

Pagrindinės alerginės astmos patogenezės uždegimo ląstelės eozinofilai turi reikšmingos įtakos bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai [68]. Manoma, jog galima tiesioginė ir netiesioginė eozinofilų bei bronchų lygiųjų raumenų ląstelių tarpusavio sąveika. Šioje ląstelių sąveikoje gali dalyvauti ir integrinai [48]. Kiekvienas integrinas prisijungia prie kitų ląstelių paviršinių receptorių arba ligandų, esančių tarpląsteliniam matrikse [69]. Sąveikos tarp eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių rezultatas nėra visiškai aiškus, tačiau aktyviai tyrinėjamas. Nustatyta, kad integrinai veikia bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijos procesą ir kontraktilinių baltymų raišką po kontakto su alergenu gyvūnų alerginės astmos modelyje [70]. Be to, kai kurie bronchų lygiųjų raumenų integrinai gali suaktyvinti astma sergančių pacientų neaktyvų (latentinį) transformuojantį augimo faktorių beta (angl. *Transforming Growth Factor β*, TGF-β) – citokiną, svarbų kvėpavimo takų remodeliacijai. [71]. Nustatyta, kad integrinai turi įtakos ir eozinofilų telkimuisi plaučiuose bei nuolatiniam jų persistavimui tarpląsteliniam matrikse ūminės ir lėtinės alerginės astmos gyvūnų modeliuose [72, 73]. Eozinofilų gaminami citokinai keičia Th2 limfocitų atsaką, o tai skatina makrofagus gaminti TGF-β1, kuris stimuliuoja tarpląstelinio matrikso gamybą [74]. Masi ir bendr. (2002 m.) atliktame tyrime nustatytas proliferacinis eozinofilų lizatų, išskirtų iš sveikų asmenų, poveikis bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms.

Bronchų lygieji raumenys atlieka svarbų vaidmenį sergant astma, nes būtent jie mechaniškai nulemia grįžtamą bronchų obstrukciją, kliniškai pasireiškiančią oro stoka [60]. Kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai (remodeliacija) gali lemti ir negrįžtamą bronchų obstrukciją, dėl to standartinis astmos gydymas tampa mažiau efektyvus ar visai neefektyvus.

Tarpląstelinio matrikso struktūrinių pokyčių svarbą rodo netgi atsirandanti atskira tarpląstelinio matrikso remodeliacijos sąvoka [75–77]. Tarpląstelinis matriksas glaudžiai susijęs su fibrozės procesais, nes būtent jame esantys fibroblastai po aktyvacijos virsta miofibroblastais (aktyvesne fibroblastų forma), kurių pagrindinis tikslas – „užgydyti“ pažeidimą, suformuoti randą (normalų audinį pakeisti dominuojančiu fibroziniu audiniu). Viso to rezultatas – molekuliniai, ląsteliniai veikiamo substrato pokyčiai, dėl kurių ir sutrinka atsakas į gydymą, o tai lemia sunkesnę ligos eigą, prastesnius gydymo rezultatus. Bene svarbiausi tarpląstelinio matrikso baltymai yra kolagenas ir elastinas. Elastinas yra pagrindinis baltymas, lemiantis plaučių audinio elastingumą [78–80]. Su amžiumi susijęs plaučių audinio standumas, elastinių savybių praradimas yra nulemtas laipsniško elastinių skaidulų nusėdimo bei proteolizinių fermentų, kaip antai elastazės ir metalopro-

teinazės, suaktyvėjimo; kliniškai minėti pokyčiai pasireiškia seniline emfizema [78]. Kadangi šis reiškinys sutampa su sveiko senstančio žmogaus organizme fiziologiškai persistuojančiu lėtiniu uždegimu, tikėtina, jog gali paskatinti su amžiumi susijusių ligų vystymąsi, o joms esant – progresavimą [78]. Ne išimtis – ir astma.

Tyrimo, vertinusio senėjimo įtaka peribronchinei fibrozei, taurinių ląstelių hiperplazijai, kvėpavimo takų lygiųjų raumenų hipertrofijai, metu išskirtinis dėmesys telktas į III tipo kolageno raišką ir hidroksiprolino kiekį plaučių audinyje. Alergenų sensibilizuotų vyresnių pelių grupėse pastebėta didesnė kolageno III raiška, hidroksiprolino kiekis, lyginant su jaunomis ($p < 0,05$). Įvykus pažeidimui, kaip atsakas į pažeisto audinio zoną pradeda migruoti fibroblastai. Kolageno genai suaktyvėja gaminti randinio tipo kolageną III ir V [81]. Tyrimuose su vyresnėmis pelėmis, 3H žymėto timidino ir 3H žymėto prolino įtraukimas buvo reikšmingai sumažėjęs, kas rodo su amžiumi susijusį audinių reparacijos sutrikimą. Šie rezultatai taip pat rodo sumažėjusią kolageno apyvartą [82]. Panašūs duomenys nustatyti ir tiriant žmogaus odos fibroblastus – pastebėta senstant mažėjanti IL-1 ar tumoro nekrozės faktoriaus alfa (angl. *Tumor necrosis factor alpha*, TNF-α) stimuliuota kolageno VII gamyba [83].

Daugelis fiziologinių pokyčių, kurie vyksta sergant astma ir kitomis lėtinėmis kvėpavimo sistemos ligomis, buvo pastebėti ir senėjančiuose plaučiuose, o tai rodo, kad amžius gali būti svarbus plaučių ligų patogenezės veiksnys [84, 85]. Su amžiniais žmogaus organizmo pokyčiais labai susijęs fibrozės procesas, kuris astmos atveju svarbus kvėpavimo takų remodeliacijai dėl nuolatinio uždegimo fone vykstančių natūralių organizmo „žaizdos“ gydymo procesų [85].

IŠVADOS

Astma yra heterogeninė liga, turinti daugybę fenotipų, besiskiriančių pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo pradžia, uždegimo tipu, atsaku į gydymą. Didėjant sergamumui astma, daugėjant vėlyvos pradžios ligos atvejų ir su tuo susijusių sėkmingo gydymo problemų, per pastarąjį dešimtmetį suintensyvėjo domėjimasis senėjimu, jo įtaka lėtinėms ligoms. Atliktos apžvalgos [15] duomenimis, astma per retai diagnozuojama ir nepakankamai gydoma senyviams pacientams, dažnėja neigiamos ligos pasekmės. Todėl būtina geriau suprasti ligos eigą, senėjimo įtaką patogenezei, didinti bendruomenės informuotumą siekiant pagerinti „sveikatos ir savęs valdymą“ vyresniųjų populiacijoje, kurti efektyvesnes priemones pagyvenusių asmenų astmai diagnozuoti ir gydyti. Visa tai yra kelias individualizuoto gydymo link. Nors ir akivaizdu, kad amžius, kai susergama astma, atlieka svarbų vaidmenį prognozuojant ligos eigą, skirtino gydymo efektyvumą, tačiau, kokie konkretūs astmos patogenezės pokyčiai tai nulemia, dar tebėra tyrimų objektas.

AGING CAUSED ASTHMA PATHOGENESIS CHANGES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ,
KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, aging/senescence, airway, extracellular matrix, airway smooth muscle cells, eosinophil, fibroblast.

Summary. Aging is a natural part of human life that begins with birth and affect the entire body, including the respiratory tract. The age-related structural, physiological and immunological changes of the respiratory system may affect lung function and the clinical course of various respiratory diseases. Asthma is the one of the most common chronic respiratory diseases worldwide. The impact of aging on asthma is especially topical. The World Health Organization (WHO) reports that prevalence of asthma in the elderly increase rapidly; it is characterized by more severe disease course, increased resistance to treatment and worse outcomes. It is observed that there are similarities in structural lung changes between asthma (especially severe) pathogenesis and natural aging process in the lungs. In order to better understand the mechanisms of disease pathogenesis in the last decade it is growing interest in the main inflammatory cells interaction with structural airway cells. It is believed that staged airway remodeling processes blocking could slow down the progression of airway structural changes in asthma and lead to better treatment effect.

LITERATŪRA

- Haldar P et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes, *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178 (3): 218–224.
- Agache I et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 67 (7) (2012) 835–846.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy?, *Thorax*, 1999, 54 (3): 268–272.
- Corren J et al. Lebrizumab treatment in adults with asthma, *N Engl J Med*, 2011, 365 (12): 1088–1098.
- Brightling CE, Green RH, Pavord ID. Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma, *Treat Respir Med*, 2005, 4 (5): 309–316.
- de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev*, 2013; 22: 44–52.
- Goeman DP, Douglass JA. Understanding asthma in older Australians: a qualitative approach. *Med J Aust*, 2005; 183: S26–7.
- Mathur SK, Schwantes EA, Jarjour NN, Busse MM. Age-Related Changes in Eosinophil Function in Human Subjects. *CHEST* 2008; 133:412–419.
- Park HW, Song WJ, Kim SH et al. Classification and implementation of asthma phenotypes in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(1):18–22.
- Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *Am J Med*. 2009;122(1):6.
- Oraka E, Kim HJ, King ME et al. Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters. *J Asthma*. 2012;49(6):593–9.
- Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001–2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(17):547.
- The European Severe Asthma Survey, 2005. <http://www.efanet.org/wp-content/documents/SASurveyFactSheet.pdf> (accessed 6 March 2013).
- Lung Health in Europe—Facts and figures. Abbreviated version of the European Lung White Book, 2003. <http://www.european-lung-foundation.org/715-european-lung-foundation-elf-european-respiratory-society.htm> (accessed March 2013).
- Jones SC, Iverson D, Burns P et al. Asthma and ageing: an end user's perspective—the perception and problems with the management of asthma in the elderly, 2011;41(4):471–81.
- Rackemann FM. Intrinsic asthma. *J Allergy* 1940; 11: 147.
- ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ et al. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 449–454.
- Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 629–634.
- Wilson JW, Li X, Pain MC. The lack of distensibility of asthmatic airways. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 148: 806–809.
- Leung DYM, Martin RJ, Szefer SJ et al. The dysregulation of interleukin-4, interleukin-5 and interferon gamma gene expression in steroid resistant asthma. *J Exp Med*, 1995;181:33–40.
- Kang JY, Lee SY, Rhee CK et al. Effect of aging on airway remodeling and muscarinic receptors in a murine acute asthma model. *Clin Interv Aging*, 2013;8:1393–403.
- Zhang M, Nong GM, Jiang M, Zhan WJ. [Expression and role of Tc17 cells in mice with neutrophilic asthma]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016 Feb;18(2):172–6.
- Chesné J, Braza F, Chadeuf G et al. Prime role of IL-17A in neutrophilia and airway smooth muscle contraction in a house dust mite-induced allergic asthma model. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1643–1643.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L et al. The Hallmarks of Aging. *Cell*, 2013, 153:1194–1217.
- Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*, 2006, 1(3): 253–260.
- Tzortzaki EG, Prokrou A, Siafakas NM. Asthma in the Elderly: Can We Distinguish It from COPD? Review Article. *Journal of Allergy Volume* 2011 (2011), Article ID 843543, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/843543>.
- Meiners S, Eickelberg O, Königshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J*, 2015;45(3):807–27.
- Banerji A, Clark S, Afilalo M et al. Prospective multicenter study of acute asthma in younger versus older adults presenting to the emergency department. *Jr J Am Geriatr Soc*, 2006; 54(1):48–55.
- Wilson JW. Inflammation and remodelling in the ageing airway. *MJA* 2005; 183: S33–S34.
- Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Multicentre Allergy Study (MAS) group *Lancet*, 2006.
- Grubeck-Loebenstein B, Wick G. The aging of the immune system. *Annu Rev Immunol* 2002;80:248–90.
- Douziech N, Seres I, Larbi A, Szikszay E, Roy PM, Arcand M, et al. Modulation of human lymphocyte proliferative response with aging. *Exp Gerontol* 2002;37:369–87.
- Mocchegiani E, Giacconi R, Cipriano R, et al. Are zinc-bound metallothionein isoforms (I + II and III) involved in impaired thymulin production and thymic involution during ageing? *Immunity Aging* 2004;1:5–12.
- Fulop T, Larbi A, Wikby A, Mocchegiani E, Hirokawa K, Pawelec G. Dysregulation of T-cell function in the elderly: scientific basis and clinical implications. *Drugs Aging* 2005;22:589–603.
- Larbi A, Dupuis G, Khalil A, Douziech N, Fortin C, Fulop Jr T. Differential role of lipid rafts in the functions of CD4+ and CD8+ human T-lymphocytes with aging. *Cell Signal* 2006;18:1017–30.
- Fulop T, Larbi A, Douziech N, Fortin C, Gue' rard KP, Lesur O, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell* 2004;3:217–26.
- Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 2009;30:325–33.
- Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, Katz J, Sambhara S. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell* 2004;3:161–7.
- Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol.*, 2004; 76(2):291–9.
- Tasat DR, Mancuso R, O'Connor S, Molinari B. Age-dependent change in reactive oxygen species and nitric oxide generation by rat alveolar macrophages. *Aging Cell*, 2003; 2: 159–164.
- Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*, 2007; 120(4):435–46.
- Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol*. 2004 Feb; 5(2):133–9.
- Goronzy JJ, Weyand CM. T cell development and receptor diversity during aging. *Curr Opin Immunol*, 2005; 17(5):468–75;
- Haynes L, Eaton SM, Burns EM et al. CD4 T cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003; 100(25):15053–8;
- Linton PJ, Haynes L, Klimman NR, Swain S. Antigen-independent changes in naive CD4 T cells with aging. *L J Exp Med*, 1996; 184(5):1891–900;
- Wu J, Dong F, Wang RA et al. Central role of cellular senescence in TSLP-induced airway remodeling in asthma. *PLoS One*, 2013, 22;8(10):e77795;
- K. Sakuishi, S. Oki, M. Araki, S. A. Porcellini, S. Miyake, and T. Yamamura, "Invariant NKT cells biased for IL-5 production act as crucial regulators of inflammation," *Journal of Immunology*, vol. 179, no. 6, pp. 3452–3462, 2007.
- Hynes RO. Integrins: Birectional, Allosteric Signaling Machines. *Cell*, 2002, 110:673–687;
- J. Gill, M. Malin, J. Sutherland, D. Gray, G. Hollander, and R. Boyd, "Thymic generation and regeneration," *Immunological Reviews*, vol. 195, pp. 28–50, 2003
- Shaw DE, Berry MA, Hargadon B et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest*, 2007;132:1871–1875;
- McKinley L, Alcorn JF, Peterson A et al. TH17 Cells Mediate Steroid-Resistant Airway Inflammation and Airway Hyperresponsiveness in Mice. *J Immunol*, 2008;181:4089–97;
- Bajoriuniene I. 17-o tipo T limfocitų pagalbininkų vaidmuo sergant alergine astma. *Daktaro disertacija*, 2014. Internetinė prieiga http://vddb.library.lt/fedora/get/LT-eLABA-0001:E.02~2014~D_20140904_150025-10728/DS.005.0.01.ETD
- Bajoriuniene I, Malakauskas K, Lavinskiene S et al. Peripheral blood Th17 cells and neutrophils in Dermatophagoides pteronyssinus-induced early- and late-phase asthmatic response. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48 (9):442–51.
- Bajoriuniene I, Malakauskas K, Lavinskiene S et al. Response of peripheral blood Th17 cells to inhaled Dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic rhinitis and asthma. *Lung*. 2012;190(5):487–95;
- Brandenberger C, Li N, Jackson-Humbles DN, Rockwell CE. Enhanced allergic airway disease in old mice is associated with a Th17 response. *Clin Exp Allergy*, 2014;44(10):1282–92;
- Busse WW, Lemanske RF. Advances in immunology - Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(5):350–362;

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 85) redakcijoje.