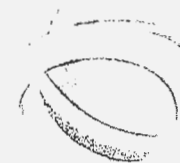


ISSN 2309-6705



ALLERGY & CLINICAL
IMMUNOLOGY

**AZƏRBAYCAN
ALLERQOLOGİYA
VƏ KLİNİK
İMMUNOLOGİYA JURNALI**

(Elmi-praktik jurnal)

**JOURNAL OF AZERBAIJAN
ALLERGY AND
CLINICAL IMMUNOLOGY**

(Scientific-practical journal)

**Cild 7; №1, 2019
Vol. 7; №1, 2019**

Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya Jurnalı

Elmi-praktik jurnal Cild 7; № 1, 2019

Journal of Azerbaijan Allergy and Clinical Immunology

Scientific-practical journal Vol. 7; № 1, 2019

Baş redaktor

Azərbaycan Respublikasının əməkdar həkimi, 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
Nazilə Ələkbərova

Editor in-Chief
Lala Allahverdiyeva

Associate Editor in Chief
Cabrayil Mammadov

Assistant to the Editor in-Chief
Aynur Agayeva

Scientific Editor
Nazila Alakbarova

Redaksiya Şurası

Amaliya Eyyubova (Azərbaycan)
Revaz Sepiaşvili (Rusiya)
Cezmi Akdis (İsveçrə)
Mübeccel Akdis (İsveçrə)
Amiran Gamkrelidze (Gürcüstan)
Ayılər 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 Nəsrullayeva (Azərbaycan)
Hüseyn Qəbulov (Azərbaycan)
Kaxa Vaxaradze (Gürcüstan)
Vasiliy Trofimov (Rusiya)
Səxavətdin Axundov (Azərbaycan)
İlqar Mustafayev (Azərbaycan)
Əlizamin Sadıxov (Azərbaycan)

Editorial Board

Amaliya Eyyubova (Azerbaijan)
Revaz Sepiaşvili (Russia)
Cezmi Akdis (Switzerland)
Mubeccel Akdis (Switzerland)
Amiran Gamkrelidze (Georgia)
Ayilær Tuncer (Turkey)
Todor Popov (Bulgaria)
Allen Kaplan (USA)
Kamal Hajiyev (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)
İlgar Mustaphayev (Azerbaijan)
Alizamin Sadikhov (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

Address: AZ 1022, Baku, Azerbaijan Medical University, A.Gasimzade 14,
phone: (+99412) 564 84 73

www.acijournal.az

MÜNDƏRİCAT

| | |
|---|----|
| Bayramov N.Y. Transplantasiyada əməliyyat önlü immun testlərin klinik interpretasiyası..... | 5 |
| Şahverdiyeva İ.C. Hamiləlik anemiyalarının yaranmasında İL-6 və hepsidinin rolu..... | 16 |
| Cəbraylova G.İ., Qabulov H.H., Novruzov İ.H. Autoimmün tiroidit (AIT) zamanı L selenmetioninin immunpatogeneza təsiri..... | 23 |
| Hüseynov E.M. Azərbaycan Respublikasında kəskin bruselyoz ilə əlaqəli TLR-2 geninin polimorfizminin (Arg753Gln) yayılma xüsusiyyətlərinin tədqiqi..... | 29 |
| Hacısoy Y.V., Cavadov S.S. Virus hepatitləri və autoimmün mexanizmlər..... | 36 |
| Hacısoy Y.V., Cavadov S.S., Qurbanov A.İ. Haşimoto tireoiditi olan xəstələrdə virus hepatitlərinin rast gəlməsi..... | 42 |
| Musayev O.G. Pulmonar hipertenzialı xəstələrdə ürək ritminin dəyişkənlik parametrlərinin klinik və proqnostik əhəmiyyəti..... | 47 |
| Nərimanova G.V. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə düşüklərin baş verməsində sitokinlərin və antimikrob peptidlərin qarşılıqlı təsiri..... | 57 |
| Tağızadə R.K., Axundova F.M., Əliyeva R.Ə., Babayeva N.A., Nağıyev E.C. Axın sitometriyanın əsas anlayışları və laborator diaqnostikasında istifadəsi..... | 64 |
| Vəliyev Ə.H., Bayramov İ.P., Bəylərova R.R., Gülməmmədov F.H., Cavadzadə V.N. Brusellyozun sero-immunoloji diaqnozunun klinik-epidemioloji əsaslandırılması haqqında..... | 72 |
| Abdullayeva S.R., Məmmədov D.T., Məmmədov R.M. Tənəffüs yollarının allergik xəstəlikləri və periodontal xəstəliklər arasındakı əlaqələr..... | 77 |
| Cavadzadə V.N. Bağırsağ helmintozu – trixosefalyoz..... | 86 |
| TƏQVİM | 90 |

TORCH İNFEKSİYALARINA YOLUXMUŞ HAMİLƏLƏRDƏ DÜŞÜKLƏRİN BAŞ VERMƏSİNDƏ SİTOKİNLƏRİN VƏ ANTİMİKROB PEPTİDLƏRİN QARŞILIQLI TƏSİRİ

Nərimanova G.V.

Azərbaycan Tibb Universiteti, Biokimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: TORCH-infeksiyalar, hamiləlik, sitokinlər, laktoferrin, defenzin, endotoksin, BPI (human bactericidal permeability increasing protein), hepsidin

Son illər ekoloji problemlərlə əlaqədar olaraq bakterial və virus infeksiyalarının sürətli artması hamilələrin də sağlamlığında ciddi ağırlaşmalara səbəb olur. Hamilələrdə rast gəlinən bakterial və virus infeksiyaları TORCH infeksiyaları (İngiliscə infeksiyaların baş hərflərilə adlandırılır. T-Toxoplasmosis, O-others (başqaları), R rubella, C-cytomegalovirus, H-herpes virus) adı altında qruplaşdırılır. TORCH infeksiyaları həm anada, həm də döl və yenidoğulmuşda bir sıra ağır fəsadlarla müşayiət edilir. TORCH infeksiyaları hamilələrdə ciddi immunoloji pozulmalara səbəb olur [1,8]. Müasir tədqiqatlarda immunoloji pozulmaların mexanizmində sitokinlərin və antimikrob peptidlərin (AMP) roluna xüsusi diqqət yetirilir [4,7]. Hamiləlik zamanı sitokinlər arasında balansın nizamlanması böyük əhəmiyyətə malikdir. Müxtəlif patoloji vəziyyətlərdə, o cümlədən düşük təhlükəsi olan hamilələrdə sitokin profilinin öyrənilməsi homeostaz pozulmalarının qiymətləndirilməsində əlavə diaqnostik meyar kimi qiymətləndirilə bilər [5].

Hestasiya dövründə ananın immun sistemi ilə inkişafda etməkdə olan dölün embrional toxumaları arasında mürrəkkəb qarşılıqlı əlaqələrin pozulması düşüklərin baş verməsində ən başlıca səbəblərdən biridir.

Ananın immun sistemi tərəfindən trofoblasta qarşı immunoloji cavab reaksiyası zamanı fetoplasentar vahidin davamlılığı mürrəkkəb sitokin sistemindən və onun nizamlanma mexanizmlərindən bilvasitə asılıdır. Müəyyən edilmişdir ki, normal hamiləlikdə desidual təbəqə tərəfindən Th-2 tipli sitokinlərin (İL-4, İL-5, İL-10) sekresiyası üstünlük təşkil edir. Th-1 (İL-2, İFN- γ , TNF- α) sitokinlərinin sintez və sekresiyasının artması isə əksinə embrionun və trofoblastın inkişafından qalmasına səbəb olur [11,12,20].

Sitokin balansının nizamlanmasında AMP böyük əhəmiyyət kəsb edir. AMP anadangəlmə immun sisteminin mühüm komponentləri olub, orqanizmin müxtəlif infeksiyalara, o cümlədən geniş spektr bakteriyalara, göbələklərə və viruslara qarşı müdafiəsini təmin edirlər. Onlar sitokinlərin sintez və sekresiyasını stimulyasiya etməklə anadangəlmə və qazanılmış immunitetin qarşılıqlı təsirini tənzimləyirlər. AMP-in əsas nümayəndələri içərisində defenzinlər, katelisidinlər, hepsidin, laktoferrin, BPI daha geniş öyrənilibdir [7,15].

Laktoferrin – dəmirbirləşdirici zülalların transferrin ailəsinə aid olub, əsasən polimorf nüvəli neytrofillərin ikincili (spesifik) qranullarında sintez olunur. Laktoferrin poli-

funksional zülal olub, antibakterial, göbələkəleyhinə, şişəleyhinə, antivirus, antioksidant və immunomodulyator aktivliyi göstərir. Bundan əlavə laktoferrin epitel hüceyrələrində, müxtəlif bioloji mayelərdə və sekretlərdə aşkar edilir. Laktoferrin dəmiri birləşdirərək, müxtəlif infeksiyaların DNT-liqaza, RNT-aza, ATF-aza, fosfataza fermentlərinin aktivliyinə təsir edir [3,18].

Endotoksin – qıvrım məni mikroorqanizmlərin hüceyrə membranının xarici hissəsinin termostabil komponenti olub, onların dağılması nəticəsində xaricə çıxan lipopolisaxariddir. Endotoksin virusəleyhinə və antibakterial immuniteti aktivləşdirir, antitellərin və immun komplekslərin əmələ gəlməsini, İL-1 və TNF α sitokinlərinin sintezini stimulyasiya edir [7,17].

Hepsidin anadangəlmə immun sisteminin mediatorlarından biri olub, infeksiya və iltihab prosesinin kəskinləşməsi zamanı artır. Mikroorqanizmlərin səthində dəmir mübadiləsini pozaraq hüceyrəyə dəmirin daxil olmasının qarşısını alır və bununla da onların həyat fəaliyyətini dayandırır. Hepatositlərdə hepsidin sintezi iltihab sitokinləri (İL-6, TNF- α) vasitəsilə induksiya edilir [21].

BPI (human bactericidal permeability increasing protein) bakteriyaların lipopolisaxaridləri ilə birləşərək bakterial membranları zədələyir, onları neytrallaşdıraraq iltihab reaksiyalarını zəiflədir [14].

Defenzinlər əsasən neytrofillərdə sintez edilir və neytrofillərin aktivləşməsinin əsas göstəricisi hesab edilir. Defenzinlər hamiləliyin ilk aylarından sona qədər ana və dölün bütün toxumalarında aşkarlanır [2].

Tədqiqat işinin məqsədi TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və düşük təhlükəsi olan hamilələrin qanında I trimestrdə

sitokinlərlə AMP arasındakı qarşılıqlı əlaqələrin öyrənilməsidir.

Tədqiqatın materialı və metodları.

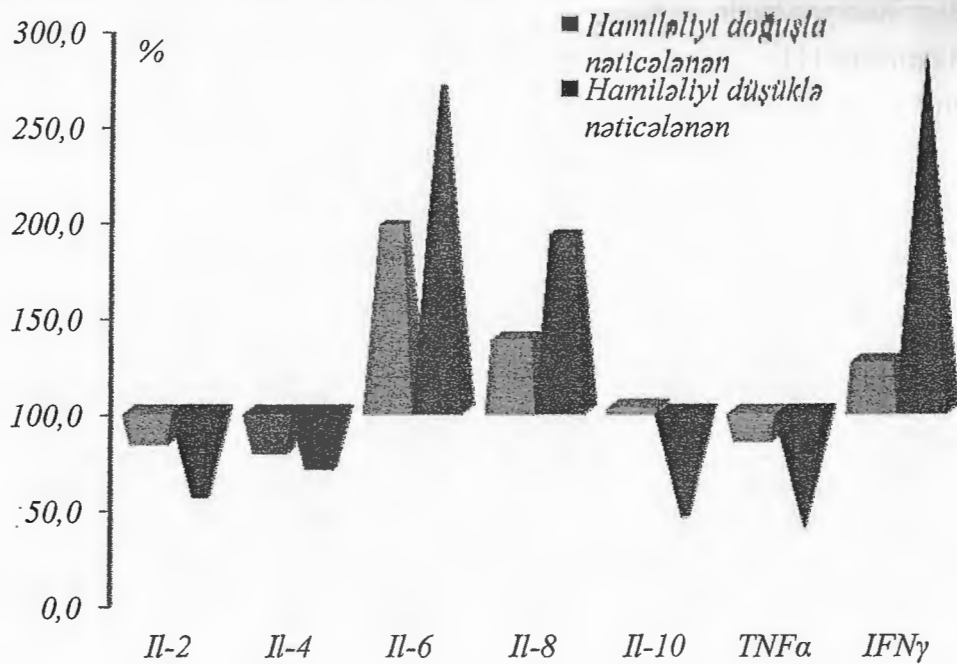
Tədqiqat işinə TORCH infeksiyalarına yoluxmuş 40 nəfər hamilə qadının qan nümunələri daxil edilmişdir. İnfeksiyon və digər ağırlaşmalar aşkar edilməyən 29 nəfər hamilə qadın müqayisə qrupunu, hamiləliyi olmayan reproduktiv yaşlı 16 qadın isə kontrol qrupunu təşkil etmişdir. 40 nəfər TORCH infeksiyasına yoluxmuş hamilələr iki yarımqrupa bölünür: I yarımqrupu hamiləliyi başa çatmış 33 nəfər, II yarımqrupa isə hamiləliyi düşüklə nəticələnən 7 nəfər hamilə qadın daxil edilmişdir.

Tədqiqatın kontingentinə daxil edilmiş bütün pasientlərin qanında sitokinlərin (İL-2, İL-4, İL-6, İL-8, İL-10, İFN- γ , TNF- α) qatılığı “Vektor-Best” (Rusiya Federasiyası) firmasının, AMP-in (laktoferrin, endotoksin, hepsidin, BPI, defenzin) qatılığı isə “Cloud-clone Corp.” (ABŞ) firmasına məxsus reaktiv dəstlərinin köməyi ilə immunoferment üsulla “STAT-FAKS 303/PLUS” (ABŞ) immunoferment analizatorunda analiz edilmişdir.

Tədqiqatlar zamanı alınmış rəqəm göstəriciləri parametrik t-Styudent meyarından və qeyri-parametrik Uikokson-Mann-Uitney meyarından istifadə edilməklə riyazi-statistik üsulla təhlil edilmişdir. Tədqiq edilən göstəricilər arasındakı korrelyasiya əlaqələri Spirman statistik üsul əsasında analiz edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və müzakirəsi.

Tədqiqat işi nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilə qadınlarda hamiləliyin I trimestrində iltihab törədici sitokinlərlə iltihabəleyhinə olan sitokinlər arasındakı balansın pozulması həssas göstərici olub böyük əhəmiyyətə malikdir.



Şəkil 1. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilə qadınlarda sitokinlərin qatılığının dəyişilməsi

Hamiləliyi davam edən I yarım qrupda I trimestrdə İL-6 və İL-8 iltihab sitokinlərinin qatılığı müvafiq olaraq 2,0 dəfə ($p<0,001$) və 38,7% ($p<0,05$) normal hamiləliyin göstəriciləri ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə artır. Bundan əlavə, bu qrupda İFN- γ -nın qatılığının da 41,8% artmağa meyil etməsi müşahidə edilir. TNF- α və İL-2-nin qatılığı normal hamilələrin göstəriciləri ilə müqayisədə 14,8% və 16,2% azalmağa meyil edir. İL-10-nun qatılığı isə normal hamilələrin göstəriciləri hədlərində dəyişir (şəkil 1).

Tədqiqata cəlb edilmiş TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrin 7 nəfərində düşük müşahidə edilmişdir. Bu qrupda sitokin profilində doğuşla sonlanan hamilələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə daha ciddi pozulmalar aşkar edilə bilər. Aparılan tədqiqat işində müyyən edilə bilər ki, düşüklər müşahidə edilən qrupda İL-10 və TNF- α -nın qatılığı, müvafiq olaraq 2,4 dəfə ($p<0,01$) və 2,3 dəfə ($p<0,05$) doğuşla nəticələnən və

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrin nəticələrinə nisbətən statistik etibarlı azalır, İFN- γ -nın qatılığı isə əksinə 2,2 dəfə ($p<0,001$) artır. Bundan əlavə bu qrupda İL-6 və İL-8-in qatılığının müvafiq olaraq 36,3% və 39,1% doğuşla nəticələnən və TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdəki ilə müqayisədə artması, İL-2-nin isə əksinə 34,2% azalması müşahidə edilir, lakin bu nəticələr statistik baxımdan etibarlı deyildir. Normal hamilələrlə müqayisədə isə İL-6, İL-8 və İFN- γ -nın qatılığı müvafiq olaraq 2,7 dəfə ($p<0,001$); 92,9% ($p<0,01$) və 2,9 dəfə ($p<0,001$) artır, İL-10-nun isə əksinə 2,3 dəfə ($p<0,05$) statistik etibarlı azalır. Bu qrupda İL-2, İL-4 və TNF- α -nın qatılığı isə müvafiq olaraq 44,9%; 30,0% və 2,7 dəfə normal hamilələrdəki ilə müqayisədə azalmağa meyil edir.

İL-2 T hüceyrələrinin böyümə amili olub, B limfositlərdə antitellərin, monositlərdə iltihab törədici sitokinlərin sintezini stimulya-

siya edir, təbii killer hüceyrələrinin iltihab-əleyhinə aktivliyini artırır [5,11].

İL-6 immunoloji cavab və iltihab reaksiyalarının ən aktiv sitokinlərindən biri olub, əsasən T-limfositləri, makrofaqlar, fibroblastlar və endotelial hüceyrələr tərəfindən, o cümlədən trofoblastda sintez edilir. İL-6 monosit- və makrofaqları aktivləşdirərək iltihab cavab reaksiyasının yaranmasını şərtləndirir. İltihab zamanı İL-6 hepatositlərdə kəskin mərhələ zülallarının sintezini sürətləndirərək xronik iltihabı şiddətləndirir. Müəyyən edilmişdir ki, İL-6 TNF- α , İL-1 və İL-8 sitokinlərinin sintezini stimulyasiya edir [13,16].

İL-8 xemotoksis təbiətli iltihab sitokini olub, hüceyrələrarası adheziya molekullarının sintezini intensivləşdirir, iltihab ocağına neytrofillərin, monosit və digər makrofaqların miqrasiyasını təmin edərək iltihabın progressivləşməsinə gətirib çıxarır. O. hüceyrələrin səthində olan adheziya molekullarının ekspresiyasını artıraraq, neytrofillərin endotelial hüceyrələrə birləşməsini sürətləndirir. Monositlərin və neytrofillərin xemotaksisinə cavabdeh olan zülalların sintez və ekspresiyasını stimulyasiya edir [17].

İL-4 və İL-10 iltihab əleyhinə sitokinlər olub, hamiləliyin başa çatmasında böyük əhəmiyyətə malikdir. Belə ki, hamiləlik zamanı iltihabəleyhinə sitokinlər dölnün ətrafında immunosupressor vəziyyətin yaranmasını şərtləndirir. İL-4 B-limfositlərin proliferasiyasının əsas mediatorudur, CD4+T hüceyrələrinin Th-2 tipli helper hüceyrələrə diferensiasiyasını təmin edir [9].

İL-10 əsasən II tip T-helper hüceyrələrində, bundan başqa Th1, CD5+B, CD4+T hüceyrələrində, monositlərdə, makrofaqlarda və s. sintez edilir. Bu sitokinin təsiri nəti-

cəsində hüceyrə tipli immun reaksiyaları (Th-1) zəifləyir, humoral immun cavab reaksiyaları (Th-2) isə əksinə intensivləşir. Belə ki, İL-10 I tip T-helper hüceyrələrinin aktivliyini azaldaraq, iltihab sitokinlərinin, o cümlədən, İL-2, İL-6, İFN- γ , TNF- α -nın sintezini zəiflədir [9, 19].

TNF- α əsasən aktivləşmiş makrofaqlarda sintez edilir, bundan başqa, endotelial hüceyrələr, CD4-limfositləri, təbii killer hüceyrələri, tosqun hüceyrələr, mastositlər, mieloid, LAK, neyroqliya hüceyrələri və aktivləşdirilmiş T-limfositlərində də sintez edildiyi müəyyən edilib. TNF- α leykositlərdə və endotelial hüceyrələrdə digər sitokinlərin, adheziya molekullarının, metaloproteinazalar, kollagenazalar, xemokinlər, prostoglandinlərin, monositlərin xemotoksik proteinini 1 (MCI) 1 və makrofaq koloniya stimulyasiya edici amillərin (M-GF) sintezi və sekresiyasını induksiya edir. Hamiləlik dövründə TNF- α -nın azalması trofoblastın miqrasiyasının zəifləməsinə, arteriyaralrın inkişafdən qalmasına və döldə hipoksiyanın yaranmasına gətirib çıxarır [11, 12].

İFN- γ CD4+, CD8+-T-limfositlərində, təbii killer hüceyrələrində sintez edilir, immun və iltihab cavabında immunomodulyator effekte malikdir. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, İFN- γ -nın qatılığı artıqda uşaqılıq epitelisində sintez edilən, trofoblastın böyüməsi və diferensiasiyası üçün vacib olan boy amillərinin (xüsusilə də GM-CSF) sintez və sekresiyası pozulur. Bundan əlavə, İFN- γ təbii killer hüceyrələrini və sitotoksik T-limfositlərini stimulyasiya edərək trofoblastın zədələnməsinə səbəb olan limfakinaktivləşmiş – killer hüceyrələrinin formalaşmasını təmin edir [6, 22].

TORCH infeksiyalarının endo- və ekzo-

toksinləri desidual və embrional sitokinlərin aktivləşməsinə, iltihab ocağında prostoqlandinlərin sintezinə və bu zonaya neytrofillərin hemotoksisinə səbəb olur. İltihab zonasına cəlb edilmiş neytrofillərdən sekresiya edilən proteazalar, xüsusilə də metalloproteinazalar dölnün membranını zəiflədərək onun dağılmasına, uşaqlıq boynu kollagenlərinin remodeləşməsinə səbəb olur. Prostoqlandinlər də öz növbəsində uşaqlığın yığılmasını təmin edərək vaxtından əvvəl doğuşu şərtləndirir [5, 9, 10].

Aparılan tədqiqatın nəticələri göstərir ki, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə iltihab sitokinləri olan İL-6, İL-8 və İFN- γ -nın artması, iltihabəleyhinə olan sitokinlərin: İL-4 və İL-10-nun isə azalması və ya kontrol hədlərində dəyişməsi trofoblastın diferensiasiya və invaziyasının pozulmasına, spontan abortlara səbəb olur. İltihab sitokinlərinin artması fetoplasentar toxuma strukturunda trombozlara, işemik nekrozlara,

iltihab əleyhinə sitokinlərin azalması isə əksinə patoloji prosesin ağırlaşmasına gətirib çıxarır. Hamiləliyin pozulması təhlükəsi zamanı interferonların artması döl üçün təhlükəli olan hüceyrə tipli Th-1 immun cavabın aktivləşməsini göstərir [9, 11, 20].

Hamiləlik dövründə TORCH infeksiyaları ananın orqanizmində AMP-in səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə artmasına səbəb olur. Th-2 tipli sitokinlərin qatılığının azalması da eyni zamanda AMP-in sintezini sürətləndirir. Amniotik mayədə mövcud olan AMP dölnün uşaqlıq boynu sekretində mövcud olan bakteriyalara qarşı müdafiəsini təmin edir [7, 15]. Tədqiqata cəlb edilmiş TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi başa çatmış qadınlarda I trimestrdə laktoferrinin, hepsidinin, BPİ-nin və defenzinin qatılığı müvafiq olaraq 31,5% ($p < 0,001$); 53,8% ($p < 0,001$); 3,0 dəfə ($p < 0,001$) və 38,8% ($p < 0,001$) normal hamilələrin göstəriciləri ilə müqayisədə artır (cədvəl 1).

Cədvəl 1

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilə qadınlarda antimikrob peptidlərin qatılığının göstəriciləri

| Göstəricilər | Qruplar | | | |
|--------------------|--------------------------------|---|--|-----------------------------------|
| | Kontrol (n=16) | Normal fizioloji gedişə malik hamilələr (müqayisə qrupu) (n=29) | TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələr (əsas qrup) | |
| | | | Doğuşla nəticələnən (n=33) | Düşüklə nəticələnən (n=7) |
| Laktoferrin, pq/ml | 0,761 ± 0,041 (0,34-0,98) | 1,332 ± 0,075 * (0,51-1,97) | 1,752 ± 0,090*# (0,86-2,55) | 2,061 ± 0,250*# (1,11 - 2,91) |
| Endotoksin, pq/ml | 0,213 ± 0,043 (0,02 - 0,69) | 0,313 ± 0,035 (0,16 - 1,16) | 0,347 ± 0,017* (0,19 - 0,55) | 0,949 ± 0,229*#~ (0,29 - 1,69) |
| Hepsidin, pq/ml | 10,39 ± 0,72 (2,3 - 13,2) | 9,29 ± 0,28 (4,9-11,2) | 14,28 ± 0,81*# (7,8-22,5) | 24,47 ± 3,42*#~ (14,9-37,6) |
| BPİ, pq/ml | 0,333 ± 0,088 (0,04 - 1,51) | 0,422 ± 0,072 (0,04 - 1,95) | 1,260 ± 0,150*# (0,02 - 2,54) | 1,721 ± 0,380*# (0,26 - 2,72) |
| Defenzin, pq/ml | 57,3 ± 4,6 (31,4-85,6) | 85,4 ± 5,4 * (33,4-124) | 118,6 ± 6,4*# (60,4-178) | 235,6 ± 51,8*#~ (89,4-426) |

Qeyd: * - kontrol qrupu ilə müqayisədə; # - müqayisə qrupu ilə müqayisədə; ~ doğuşla nəticələnən qrupla müqayisədə

Düşüklə nəticələnən qrupda I trimestrdə endotoksinin, hepsidinin və defenzinin qatılığı müvafiq olaraq 2,7 dəfə ($p<0,001$); 71,3% ($p<0,001$) və 2,0 dəfə ($p<0,001$) düşüklər olmayan qrupla müqayisədə artır. Normal hamiləliklə müqayisədə laktoferrinin, endotoksinin, hepsidinin, BPI-nin və defenzinin qatılığının 54,7% ($p<0,001$); 3,0 dəfə ($p<0,001$); 2,6 dəfə ($p<0,001$); 4,1 dəfə ($p<0,001$) və 2,8 dəfə ($p<0,001$) statistik etibarlı artması müşahidə edilir.

Korrelyasiya analizinin nəticələrinə görə düşüklər müşahidə edilən qrupda sitokinlər ilə AMP arasında qarşılıqlı əlaqələr müəyyən edilir. Belə ki, laktoferrinlə İL-2 arasında ($\rho=-0,786$, $p<0,05$), endotoksinlə İL-6 arasında ($\rho=-0,786$, $p<0,05$) mənfi korrelyasiya mövcuddur. Hepsidinlə TNF- α ($\rho=0,786$, $p<0,05$), defenzinlə İL 8 arasında ($\rho=0,821$, $p<0,05$) müşahidə edilən müsbət korrelyasiya hepsidinin və defenzinin bu sitokinlərin sintezini stimulyasiya etməsini göstərir.

Sitokinlərin və AMP-in öz aralarında

qarşılıqlı asılılıqlar müəyyən edilibdir, belə ki, İL-8-in qatılığının artması İL-10-nun sintezinin zəifləməsinə ($\rho=-0,821$, $p<0,05$) səbəb olur. Hamilələrdə BPI-nin ($\rho=-0,786$, $p<0,05$) və defenzinin ($\rho=-0,821$, $p<0,05$) artması qanda bakteriyaların məhvini və öz növbəsində endotoksinlərin azalmasını şərtləndirir. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə BPI-nin artması defenzinlərlə ($\rho=0,929$, $p<0,01$) müsbət korrelyasiya təşkil edir.

Beləliklə, alınan nəticələr göstərir ki, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilə qadınlarda İL-6, İL-8 və İFN- γ -nın qatılığının artması iltihab reaksiyalarının intensivləşməsini və düşüklərin baş vermə ehtimalını şərtləndirir. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə hepsidin, BPI və defenzin infeksiyalarının ağırlaşmasının ən mühüm göstəriciləridir. Bu xəstələrdə endotoksinin, hepsidinin və defenzinin əhəmiyyətli dərəcədə artması düşüklərin baş verməsində böyük əhəmiyyət kəsb edir.

ƏDƏBİYYAT

1. Баженова Л.Г., Ботвиньева И.А., Ренге Л.В., Полукаров А.Н. Динамика распространенности TORCH – инфекций у беременных. Оценка риска первичного инфицирования плода. Акушерство. 2012; № 1: 23-26.
2. Будихина А. С., Пинегин Б. В. а-дефензины — антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции. Иммунология. 2008; № 5: 317-20.
3. Вальшев А.В., Вальшева И.В., Бухарин О.В. Роль лактоферрина в противоинфекционной защите. Успехи современной биологии. 2011; № 2: 135-144.
4. Дмитриенко Г. В. Показатели врожденного иммунитета как критерий раннего прогнозирования течения гестационного процесса. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Волгоград, 2015, 150 с.
5. Захаренкова Т.Н., Барановская Е.И. Провоспалительные цитокины в патогенезе невынашивания беременности при инфицировании //Достижения медицинской науки Беларуси: реценз. научн.-практ. сб. научн.ст. – Мн.: ГУ РНМБ, 2005. - Вып. IX. – С. 140-141.
6. Зурочка А.В., Суховой Ю.Г., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Петров С.А., Унгер И.Г., Костоломова Е.Г., Аргунова Е.Г., Субботин А.М., Колобов А.А., Симбирцев А.С. Антибактериальные свойства синтетических пептидов активного центра GM-CSF// Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9. № 4. С. 32-34.
7. Ивашова О. Н., Лебедева О. П., Пахомов С. П., Рудых Н. А., Селиверстова М. С. Антимикробные пептиды в патогенезе инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; №5: 73-78.
8. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М: ГЭОТАР-МЕДИА 2007, 168 с..
9. Михайлов А.В., Дятлова Л.И., Занорина Т.Е. Особенности продукции противовоспалительных и провоспалительных цитокинов при беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод// Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 1 – с. 115-116.
10. Сотникова Н.Ю. Иммунные механизмы регуляции инвазии трофобласта. // Рос. иммунологический журн. 2012; т. 6 (14), № 2 (1), с.9-13.

11. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А. Оценка продукции цитокинов при беременности, осложненной угрозой прерывания в первом триместре // *Фундаментальные исследования*. – 2005, № 5, с. 96-98.
12. Ширинская А. В. Оптимизация диагностики степени тяжести преэклампсии с использованием маркеров про- и противовоспалительных систем 14.01.01 – Акушерство и гинекология Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Новосибирск – 2018, 127 с.
13. Champion H., Innes B.A., Robson S.C., Lash G.E., Bulmer J.N. Effects of interleukin-6 on extravillous trophoblast invasion in early human pregnancy. *Mol. Hum. Reprod.* // 2012; v. 18(8), p. 391-400.
14. Elsbach P The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in antibacterial host defense. *J Leukoc Biol.* 1998, 64 (1): 14-8.
15. Frew L., Stock S. J. Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction.* 2011, No 141 (6), p.725-35.
16. Jovanović M., Vićovac L. Interleukin-6 stimulates cell migration, invasion and integrin expression in HTR-8/SVneo cell line. *Placenta.* 2009; v. 30(4); 320-328.
17. Koumantaki Y., Matalliotakis I, Kyriakou D., Sifakis T. Detection of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-11 in plasma from women with spontaneous abortion.// *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2001; 98(1), p. 66-71.
18. Latorre, D.; Berlutti, F.; Valenti, P.; Gessani, S.; Puddu, P. LF immunomodulatory strategies: Mastering bacterial endotoxin. *Biochem. Cell Biol.* //2012, No 90, p.269–278.
19. Mosmann T: Th1/Th2 cross-regulation and discovery of IL-10 // *J Exp Med.* 2007, p/204:237.
20. Wilczynski J.R: Th1/Th2 cytokines balance – yin and yang of reproductive immunology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005, v.122, p.136–143.
21. Wrighting, D.M.; Andrews, N.C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3// *Blood* 2006, No 108, p.3204–3209.
22. Zhang J. Yin and yang interplay of IFN-gamma in inflammation and autoimmune disease // *J Clin Invest* 2007; 117, t.4, p.871—873.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИТОКИНОВ И АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ ВЫКИДЫШАХ У БЕРЕМЕННЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ TORCH

Нариманова Г.В.

Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра биохимии, Баку, Азербайджан

TORCH-инфекции во время беременности нарушают антимикробную защиту и приводят к значительным изменениям цитокинового профиля. Целью настоящего исследования является изучение некоторых цитокинов (ИЛ-2, 4, 6, 8, 10, α-ФНО, ИФН-γ) и АМП (лактоферрин, дефензин, эндотоксин, BPI (human bactericidal/permeability increasing protein) и гепцидин)) в сыворотке крови у 40 беременных инфицированных различными TORCH-инфекциями в первом триместре (у 7 из них наблюдался выкидыш в первом триместре). В результате исследования выявлено значительное увеличение провоспалительных цитокинов и АМП у беременных с TORCH инфекциями. Наиболее высокие результаты наблюдались в группе выкидышей, что объясняет значимость взаимосвязи между цитокинами и АМП в продолжении беременности.

Ключевые слова: TORCH-инфекции, беременность, цитокины, лактоферрин, дефензин, эндотоксин, BPI (human bactericidal/permeability increasing protein), гепцидин

SUMMARY

INTERACTION OF CYTOKINES AND ANTIMICROBIAL PEPTIDES DURING MISCARRIAGES IN PREGNANT WOMEN WITH TORCH INFECTIONS

Narimanov G.V.

Azerbaijan Medical University, Department of Biochemistry, Baku, Azerbaijan

TORCH infections during pregnancy, violate antimicrobial protection and lead to significant changes in the cytokine profile. The purpose of this study is to study some cytokines (IL-2, 4, 6, 8, 10, α-TNF, IFN-γ) and AMP (lactoferrin, defensin, endotoxin, BPI (human bactericidal/permeability increasing protein) and hepcidin)) in serum in 40 pregnant women infected with various TORCH infections in the first trimester (7 of them had a miscarriage in the first trimester). As a result, the study revealed a significant increase in pro-inflammatory cytokines and AMP in pregnant women with TORCH infections. The highest results were observed in the miscarriage group, which explains the significance of the relationship between cytokines and AMP in the continuation of pregnancy.

Keywords: TORCH infections, pregnancy, cytokines, lactoferrin, defensin, endotoxin, BPI (human bactericidal/permeability increasing protein), hepcidin