

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**HAMILƏLİYİN GEDİŞİNİ AĞIRLAŞDIRAN TORCH
İNFEKSİYALAR ZAMANI BƏZİ ANTİMİKROB
PEPTİDLƏRİN VƏ SİTOKİNLƏRİN TƏDQIQI**

İxtisas: 2406.02 – Biokimya

Elm sahəsi: Biologiya

İddiaçı: **Gülzar Vidadi qızı Nərimanova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2022

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris klinik biokimyə laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

biologiya elmləri doktoru, professor
Arif Mustafa oğlu Əfəndiyev

Elmi məsləhətçi:

tibb elmləri doktoru, professor
Akif İrzaxan oğlu Qurbanov

Rəsmi opponətlər:

AMEA-nın müxbir üzvü,
biologiya elmləri doktoru, professor
İlham Əyyub oğlu Şahmuradov

biologiya elmləri doktoru, professor
Ədalət Nurulla oğlu Fərəcöv

biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Müşgünəz Tahir qızı Abbasova

Azərbaycan Respublikası
BAKİ DÖVLƏT UNIVERSİTETİ p.h.s.
Ministry of Education of the Republic of Azerbaijan
Baku State University i.e.p.l.

BDU **ELMI KATIB**
SCIENTIFIC SECRETARY

İmzani təsdiq edirəm: 
Y.N.ƏLİYEVƏ

"24" may 2022

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Bakı Dövlət Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.31 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının
sədri:

biologiya elmləri doktoru, professor
Ralfrid Əhədoviç Həsənov

Dissertasiya şurasının
elmi katibi:

biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Samirə Cəfər qızı Salayeva

Elmi seminarın sədri:

biologiya elmləri doktoru
Kərim Qulu oğlu Qasimov

İŞİN ÜMÜMİ XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktuallığı. Hamiləlik zamanı yaranan immun - metabolik ağırlaşmalar vaxtından qabaq doğuşa və spontan aborta səbəb olur. Müasir təbabətin aktual tibbi-sosial problemi olan başa çatmayan hamiləlik bu ağırlaşmalar arasında daha çox rast gəlinir və arzuolunan bütün hamiləlik hallarının 20%-ni təşkil edir. İnfeksiyon amillər, uşaqlığın patologiyaları, xromosom anomaliyaları, endokrin və immun sistemlərinin funksional pozulmaları hamiləliyin başa çatmamasının əsas səbəbləri hesab edilir. Ədəbiyyat məlumatlarına görə, hamiləliyin I trimestrində müşahidə edilən spontan abort hadisələri 50% hallarda genetik, 24% hallarda infeksiyon və immun, 8-20% hallarda endokrin genezlidir ^{1, 2, 3}.

Son illər başa çatmayan hamiləliyin səbəblərindən biri kimi ana orqanizminin müxtəlif infeksiyalara yoluxması və bununla əlaqədar immun sistemin pozulmalarının molekulyar mexanizmlərinin öyrənilməsinə xüsusi diqqət yetirilir. Belə hesab edilir ki, fizioloji hestasion immunosupressiya kəskin urogenital infeksiyanın inkişafını və ya xroniki infeksiyanın yenidən aktivləşməsini şərtləndirərək, hamilə qadınların immun statusunda müxtəlif dərəcədə ifadə olunmuş pozulmalara və reproduktiv itkilərə səbəb olur ^{2, 4}.

İnfeksiyon mənşəli başa çatmayan hamiləlik üçün gecikmiş düşük və erkən doğuş daha xarakterikdir. TORCH (*toxoplasma* - toksoplazmoz, *others* – digərlər, *rubella* – məxmərək, *cytomegalovirus* – sitomeqalovirus, *herpes simplex virus* – herpes virus) infeksiyaları ananın və dölün infeksiyon xəstəliklərinə, dölün inkişafının ləngiməsi, spontan abort, inkişaf anomaliyaları və erkən

¹ Emily F. Cornish, Iva Filipovic, Fredrika Åsenius, David J. Williams, Thomas McDonnell. Innate Immune Responses to Acute Viral Infection During Pregnancy//Front Immunol. 2020. 11:572567. doi: 10.3389/fimmu.2020.572567.

² Heerema-McKenney, A. Defense and infection of the human placenta. //APMIS., - 2018. 126(7), - p. 570-588.

³ Fitzpatrick, D, Holmes NE, Hui L. A systematic review of maternal TORCH serology as a screen for suspected fetal infection // Prenat Diagn., - 2022 Jan;42(1), - p. 87-96.

⁴ Qarayeva, K.Q. Anadangəlmə inkişaf qüsurları və onların risk amilləri / Qarayeva, K.Q. - Bakı, - 2017. - 141 s

doğuş kimi antenatal patologiyalarla nəticələnir. TORCH infeksiyaları zamanı immun və endokrin sistemlərdə müşahidə edilən pozulmaların biokimyəvi mexanizmlərinin öyrənilməsi intensiv surətdə davam etdirilir. Belə hesab edilir ki, virulentliyi zəif olan, orqanizmdə uzun müddət və simptomsuz persistensiya edən TORCH infeksiyaları orqanizmin immunoloji sayıqlığını zəiflədərək autoimmun reaksiyalar kaskadını induksiya edir, ikincili immunodefisit və immunosupressiya vəziyyətlərinin inkişafını və endokrin pozulmaları şərtləndirir ⁵. İnfeksiyon ağırlaşmalarla müşayiət edilən hamiləlik zamanı immunoloji və hormonal dəyişikliklərin tədqiqi reproduktiv funksiyanın bərpası üçün lazım olan reparativ proseslər spektrinin hərtərəfli və daha səmərəli korreksiyasını aparmağa imkan verə bilər.

Müasir məlumatlara görə immun tənzimlənmə mexanizmlərində immun sistemi hüceyrələrində və digər immunokompetent hüceyrələrdə sintez edilən sitokinlərin və antimikrob peptidlərin (AMP-lər) mühüm rolu vardır ^{4, 6, 7}

Əsasən T-helper hüceyrələrində və mononuklear faqositlərdə sintez edilən sitokinlər anadangəlmə və adaptiv immun cavabın formalaşmasında, iltihab reaksiyalarında, neyroendokrin cavabın tənzimlənməsində, hemopoezdə, angiogenezdə və trofoblastın invazyasında aktiv iştirak edir. Antibakterial və virusəleyhinə müdafiə mexanizmlərində həm iltihab törədici, yəni floqogen sitokinlər (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ), həm də iltihabəleyhinə sitokinlər (IL-4, IL-5, IL-10) iştirak edir. Sitokinlər embriona birbaşa və ya onların hədəf toxumada sekresiyasının intensivliyindən və diferensiasiya dərəcəsindən asılı olaraq dolayı

⁵ Kaur, R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: an overview // Int J Appl Basic Med Res., - 2016. 6, - p. 79-83.

⁶ Jameil N., Tabassum H, Mayouf H, [et al.] Identification of serum cytokines as markers in women with recurrent pregnancy loss or miscarriage using MILLIPLEX analysis // Biomedical Research., - 2018. vol. 29, Issue 18 - p. 3512-6.

⁷ Varrey, A, Romero R, Panaitescu B, [et al.] Human β -defensin-1: A natural antimicrobial peptide present in amniotic fluid that is increased in spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection // Am J Reprod Immunol., - 2018 Oct;80 (4), - e1 3031

təsir göstərir. Hamiləliyin ilk aylarında IL-1b, IL-6 və TNF- α sitokinləri daha çox əhəmiyyət kəsb edir. Onlar həm embrionun implantasiyası prosesində iştirak edir, həm də I trimestrdə hamiləliyin gedişinə cavabdehlik daşıyırlar. İnfeksiyalara yoluxma zamanı iltihab törədici sitokinlərin qatılığının artması endometriyada iltihabi immun reaksiyaların kəskinləşməsinə və hüceyrələrarası qarşılıqlı təsirin pozulmasına səbəb olaraq, spontan abortlara gətirib çıxara bilər ⁸.

İmmun sistemi hüceyrələrində sintez edilən antimikrob peptidlər antibakterial, antivirus və antifungal təsir göstərməklə yanaşı, həm də sitokinlərin və digər immun mediatorlarının sintezini stimulyasiya edərək immnuomodulyator aktivlik nümayiş etdirir. Hal-hazırda 200-dək AMP növü müəyyən edilmişdir və onlar arasında defenzinlər, katelisidinlər və endotoksin daha geniş öyrənilmişdir ^{7, 8, 11}.

Son dövrlərdə infeksiyalar fonunda hamiləliyin klinik gedişinin və dölün yoluxma dərəcəsinin təyinində dölyanı mayədə sitokinlərin və antimikrob peptidlərin rolunun öyrənilməsi istiqamətində geniş tədqiqatlar aparılır. Artıq bu göstəricilərdən klinik praktikada istifadə edilməyə başlanılmışdır. Lakin infeksiyon ağırlaşmış hamiləlik zamanı periferik qanda sitokinlərin və AMP-lərin öyrənilməsinə dair tədqiqatlar çox deyildir.

Beləliklə, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilə qadınlarda sitokinlərin və AMP-lərin qatılığının hamiləliyin mərhələsindən asılı olaraq dinamikada öyrənilməsi həm elmi, həm də praktiki cəhətdən böyük əhəmiyyət kəsb edə bilər.

Tədqiqatın obyektı. Praktik sağlam hamilələr, TORCH infeksiyalı hamilələr və reproduktiv yaşlı hamilə olmayan praktik sağlam qadınlar.

Tədqiqatın məqsədi TORCH infeksiyalarına yoluxmuş qadınlarda hamiləliyin müxtəlif trimestrlərində müşahidə edilən dəyişikliklərin patogenezdə antimikrob peptidlərin, sitokinlərin və bəzi hormonların rolunu qiymətləndirmək, immun və endokrin

⁸ Wang, W Pregnancy Los, Sung N, Gilman-Sachs A, [et al.] T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent ses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells // Front Immunol., - 2020 Aug 18;11:2025

pozulmaların molekulyar mexanizmlərini öyrənmək olmuşdur.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan və bu infeksiyalara yoluxmuş hamilə qadınların qanında iltihab törədici sitokinlərin (IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ) qatılığının dinamikada tədqiqi;

2. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan və bu infeksiyalara yoluxmuş hamilə qadınların qanında iltihab əleyhinə sitokinlərin (IL-4 və IL-10) qatılığının dinamikada öyrənilməsi;

3. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan və bu infeksiyalara yoluxmuş hamilə qadınların qanında antimikrob peptidlərin (laktoferrin, hepsidin, endotoksin, BPI və defenzin) qatılığının dinamikada qiymətləndirilməsi;

4. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan və bu infeksiyalara yoluxmuş hamilə qadınların qanında bəzi hormonların (estriol, estradiol, prolaktin və DHEA) qatılığının dinamikada analizi;

5. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan və bu infeksiyalara yoluxmuş hamilə qadınların qanında hamiləlik markerlərinin (AFP və β -hCG) qatılığının dinamikada müəyyən edilməsi;

6. TORCH infeksiyalara yoluxmuş hamilə qadınların qanında sitokinlər, antimikrob peptidlər və hormonlar arasında korrelyasiya əlaqələrinin araşdırılması;

Tədqiqat metodları: Anamnestic məlumatlar, klinik-laborator tədqiqat metodları, riyazi-statik tədqiqat metodları.

Dissertasiyanın müdafiyyə çıxarılan əsas müddələri:

1. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan hamilə qadınlarla müqayisədə bu infeksiyalara yoluxmuş və həm hamiləliyi doğuşla başa çatan, həm də düşüklə nəticələnən qadınlarda iltihab törədici sitokinlərin qatılığı artır.

2. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan hamilə qadınlarla müqayisədə bu infeksiyalara yoluxmuş və həm hamiləliyi doğuşla başa çatan, həm də düşüklə nəticələnən qadınlarda iltihab əleyhinə sitokinlərin qatılığı azalır.

3. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan hamilə qadınlarla müqayisədə bu infeksiyalara yoluxmuş və həm hamiləliyi doğuşla başa çatan, həm də düşüklə nəticələnən qadınlarda AMP-lərin qatılığı artır.

4. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşan və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınlarda estriol, estradiol və prolaktinin qatılığı hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınlarla müqayisədə həm I, həm III trimestrdə artır, DHEA-nın qatılığı isə azalır.

5. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan hamilə qadınlarla müqayisədə bu infeksiyalara yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınlarda AFP-nin qatılığı I və III trimestrlərdə artır, β -hCG-nin qatılığı isə azalır. Hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınlarda isə β -hCG-nin qatılığının dəyişməməsi fonunda AFP-nin qatılığının artması müşahidə edilir.

6. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə iltihab törədici sitokinlərlə antimikrob peptidlər arasında müsbət korrelyasiya müşahidə edilir. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə nəticələnən hamilələrdə, BPI ilə defenzin, AFP ilə IL-8 arasında, eləcə də hepsidin ilə estradiol, BPI ilə estradiol arasında müsbət korrelyasiya, IL-2 ilə laktoferrin, IL-10 ilə IL-8 və AFP, endotoksin ilə BPI, defenzin və IL-6 arasında mənfi korrelyasiya müşahidə edilir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Tədqiqat işində TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilə qadınlarda sitokinlərin, AMP və hormonların səviyyəsi hamiləliyin müxtəlif trimestrlərində kompleks şəkildə və müqayisəli öyrənilmişdir. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşmayan, yaxud ağırlaşan və hamiləliyi doğuşla başa çatan, yaxud düşüklə nəticələnən müxtəlif qruplarda qanda iltihab törədici sitokinlərin, iltihab əleyhinə sitokinlərin, AMP-lərin, estriol, estradiol, prolaktin, DHEA, AFP və β -hCG-nin qatılıqlarında statistik cəhətdən əhəmiyyətli artma və ya azalmalar baş verir. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrin qanında, ilk dəfə olaraq, müxtəlif qruplarda, BPI ilə defenzin, AFP ilə IL-8, hepsidin ilə estradiol arasında müsbət korrelyasiya, IL-2 ilə laktoferrin, endotoksin ilə BPI, IL-10 ilə IL-8, IL-2 ilə prolaktin arasında isə mənfi korrelyasiya müşahidə edilir.

Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti. Alınmış nəticələr hamiləlik zamanı müşahidə edilən pozulmaların patogenezinə TORCH infeksiyalarının rolunu aydınlaşdırmağa, bu infeksiyalara yoluxmuş hamilələrdə spontan abortların erkən diaqnostikasını aparmağa və

adekvat müalicəsini təşkil etməyə şərait yarada bilər. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilə qadınlarda sitokinlər, AMP-lər və hormonal balansın öyrənilməsi immun-metabolik pozulmaların biokimyəvi mexanizmlərini daha dəqiq başa düşməyə imkan verə bilər.

İşin aprobasiyası. Dissertasiya işinin əsas müddəaları prof. R.Ə. Əsgərovun 85 illiyinə həsr olunmuş Beynəlxalq Elmi Konfransda (Bakı, 2018), Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr edilmiş “Təbabətin aktual problemləri - 2018” elmi-praktik konfransda (Bakı, 2018), Bakı Dövlət Universiteti nəzdində tibb fakültəsinin yaradılmasının 100 illiyinə həsr edilmiş “Təbabətin aktual problemləri 2019” beynəlxalq elmi-praktiki konfransında (Bakı, 2019), prof. D.V. Hacıyevin 90 illiyinə həsr olunmuş konfransda (Bakı, 2019), Beynəlxalq Hematologiya Mütəxəssisləri Konqresində (Bakı, 2019), Azərbaycan Tibb Universiteti rezidentlərinin 7-ci elmi-təcrübi konfransında (Bakı, 2019), “Biological markers in fundamental and clinical medicine” (Praqa, 2019) adlı beynəlxalq konfransda müzakirə edilmişdir. Dissertasiyanın ilkin müzakirəsi 01 iyun 2021-ci il tarixində Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrası, Tibbi mikrobiologiya və immunologiya, Yoluxucu xəstəliklər və II mamalıq və ginekologiya kafedralarının əməkdaşlarının birgə iclasında aparılmışdır. Dissertasiya işinin aprobasiyası 28 aprel 2022-ci ildə Bakı Dövlət Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.31 Dissertasiya Şurasının Elmi seminarlar keçirən Aprobasiya Komissiyasının iclasında aparılmışdır (protokol № 2).

Tədqiqatın nəticələrinin praktikaya tətbiqi. Dissertasiya işinin nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrasının tədris prosesində və ET Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunda tətbiq edilib.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris klinik biokimya laboratoriyası.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiya giriş (14.800 işarə), ədəbiyyat icmal (54.850 işarə), tədqiqatın material və metodları (11.200 işarə), şəxsi tədqiqatın nəticələri (72.300 işarə), TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilə qadınlarda sitokinlər, AMP və

hormonlar arasında korrelyasiyanın araşdırılması (4.950 işarə), alınmış nəticələrin müzakirəsi (43.250 işarə), nəticələr, praktiki tövsiyələr (2.750 işarə), 243 mənbənin (20 Vətən, 223 əcnəbi) daxil olduğu ədəbiyyat siyahısı bölmələri ilə tərtib olunmuş 204.100 işarədən ibarətdir. Elmi iş 16 cədvəl və 17 qrafiklə illüstrasiya olunmuşdur.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat işinin materialını TORCH infeksiyalarına yoluxmuş 40 nəfər xəstə hamilə qadının (əsas qrup), TORCH infeksiyaları aşkar edilməyən 29 nəfər sağlam hamilə qadının (müqayisə qrupu) və hamiləliyi olmayan 16 nəfər praktik sağlam qadının (kontrol qrup) müayinə nəticələri təşkil etmişdir.

Tədqiqata cəlb edilmiş xəstələr ATU-nun Tədris klinik biokimya laboratoriyasına müraciət etmiş hamilələr arasından seçilmişdir. Diaqnoz anamnez və laborator müayinələrin nəticələrinə əsasən dəqiqləşdirilmişdir.

Hamiləlik zamanı TORCH infeksiyalarının gedişində sitokinlərin, AMP-lər və hormonların rolunu qiymətləndirmək üçün əsas qrupa daxil olan hamilələr 2 yarımqrupa bölünmüşdür: I əsas yarımqrupa – TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan 18-31 yaşlı (orta yaş - 24,6±1,0) 33 qadın, II əsas yarımqrupa – TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə (spontan abort) nəticələnən 19-34 yaşlı (orta yaş - 26,3±0,6) 7 hamilə qadın daxil edilmişdir. I əsas yarımqrupa və müqayisə qrupuna daxil olan hamilələrdə müayinələr I və III trimestrlərdə aparılıb. II əsas yarımqrupa daxil olan hamilələrdə isə müayinələr yalnız I trimestrdə həyata keçirilib (cədvəl 1).

Tədqiqat üçün qan nümunələri infeksiya əleyhinə dərman preparatlarının qəbulu dayandırıldıqdan 48 saat sonra götürülmüşdür.

Hamilə qadınların qan serumunda Toksoplazma, Rubella, Sitomeqalvirus və Herpesvirusa qarşı İgG və İgM-in titrləri “ACON” (ABŞ) firmasına məxsus reaktiv dəstinin köməyi ilə immunoferment analiz üsulu ilə təyin edilmişdir.

Qan serumunda IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α və IFN-γ

sitokinlərinin qatılığı “Vektor-Best” (Rusiya Federasiyası), laktoferrin, endotoksin, hepsidin, BPI və defenzinin qatılığı “Cloud-Clone Corp” (ABŞ), AFP, β -hCG və prolaktinin qatılığı “Pishtaz” (Almaniya), estriolun və estradiol qatılığı “Nova Tech” (Almaniya), DHEA-nın qatılığı isə “Steroid-DHEA-sulfat” (Almaniya) məxsus reaktiv dəstinin köməyi ilə bərkfəzalı “sendviç” immunoferment analiz üsulu ilə təyin edilmişdir. İmmunoferment müayinələr Stat Fax 303 Plus (ABŞ) immunoferment analizatorunda (diferensial filtr 450-650 nm) aparılmışdır.

Cədvəl 1
Tədqiqat kontingentinə daxil olan şəxslərin qruplara və yaşa görə xarakteristikası

Qruplar	Yaş hədləri	Say
Müqayisə qrupu (TORCH infeksiyalarına yoluxmamış hamilələr)	26,0±0,9 (19-37)	29
TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan hamilələr (I əsas yarımqrup)	24,6±1,0 (18-31)	33
TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə nəticələnən hamilələr (II əsas yarımqrup)	26,3±0,6 (19-34)	7
Kontrol qrupu	25,9±1,1 (20-37)	16

Statistik analizlər variasiya, diskriminant, korrelyasiya analiz üsullarının tətbiqi ilə MS EXCEL-2016 və IBM Statistics SPSS-20 proqramlar vasitəsilə aparılmış, nəticələr cədvəllərdə və diaqramlarda əks etdirilmişdir.

ŞƏXSİ TƏDQIQATLARIN NƏTİCƏLƏRİ

TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilə qadınların qanında sitokinlərin, antimikrob peptidlərin və hormonların qatılığı

Sitokinlər aktivləşmiş limfositlərdə və monosit-makrofaqlarda, az miqdarda fibroblastlarda, endotelial və somatik hüceyrələrdə, o cümlədən endometriyada və trofoblastlarda sintez edilən kiçik molekullu proteinlərdir.

İlkin immun cavab zamanı yaranan sitokinlər adətən qan

dövranına daxil olmur, onların təsiri yerli xarakter daşıyır. Qanda sitokinlərin səviyyəsinin artması yerli təsir mexnizmlərinin pozulmasını, intensiv və uzun müddətli iltihab, autoimmun proseslərin, o cümlədən immun sistemi hüceyrələrinin aktivləşməsini göstərir. Th1 helperlərində əsasən IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α və TNF- β sitokinləri sintez edilir. Bu sitokinlər T və B-limfositlərin, təbii killer hüceyrələrinin böyüməsi və diferensiasiyasında iştirak edərək orqanizmin virusəleyhinə və antibakterial müdafiəsini təmin edirlər. Th-2 tipli hüceyrələrdə isə əsasən IL-4, IL-5, IL-10 və s. sitokinlər sintez edilir. Bu sitokinlər humoral reaksiyalarda, hemopoezdə və angiogenez proseslərində iştirak edirlər. Hamiləliyin normal gedişi Th1/Th2 sitokinlərinin nisbətindən bilavasitə asılıdır və normal hamiləlikdə Th2 immunosupressor sitokinləri üstünlük təşkil edir. Aparılan tədqiqatlar göstərir ki, TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilə qadınların qanında iltihabtörədici sitokinlərin qatılığı kontrol qrupa nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə dəyişməyə də iltihab əleyhinə olan sitokinlərin qatılığı artır. Bu qrupda TNF- α -nın qatılığının I trimestrdə artması, III trimestrdə azalması müşahidə olunub. I trimestrdə IL-4-ün və TNF- α -nın qatılığı 39,3% ($p=0,016$) və 69,9% ($p=0,030$), III trimestrdə isə əsasən TNF- α -nın qatılığı 30,5% ($p=0,026$) kontrola nisbətən statistik əhəmiyyətli artır.

Hamiləlik zamanı AMP-lər kimyəvi baryer rolunu oynayaraq dölü bətdaxili infeksiyalardan qoruyur. Alınan nəticələr göstərir ki, TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilə qadınların qanında I trimestrdə laktoferrinin, endotoksinin və defenzinin qatılığı, müvafiq olaraq, 75,2% ($p<0,001$); 47,2% ($p=0,026$) və 9,2% ($p=0,003$) kontrola nisbətən statistik əhəmiyyətli artır, hepsidinin qatılığı isə əksinə 10,6% ($p=0,017$) azalır. Ədəbiyyat məlumatlarına görə dölyanı mayelərdə LF-nin qatılığı hamiləliyin gedişi dövründə yüksək olaraq qalır. Doğuş zamanı isə amniotik mayədə LF-nin qatılığı azalsa da, doğuş yollarında əksinə artması müşahidə edilir. Bu da neytrofillərin aktivləməsi hesabına dölün infeksiyalardan qorunmasını təmin edir

III trimestrdə laktoferrinin və BPI-ın qatılığı, müvafiq olaraq, 52,0% ($p=0,009$) və 48,8% ($p=0,008$) statistik əhəmiyyətli artdığı

halda, hepsidinin qatılığı kontrola nisbətən 19,4% ($p=0,044$) statistik əhəmiyyətli azalır. III trimestrdə AMP-lərnin qatılığı I trimestrə nisbətən azalsa da, hələ də kontrola nisbətən yüksək olaraq qalır. Bu isə neytrfillərin aktivləşməsi hesabına dölün infeksiyalardan qorunmasını təmin edir.

TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliklərdə AMP-lərin səviyyəsinin artması müxtəlif növ infeksiyon amillərə qarşı yönəlmiş immun müdafiə mexanizmlərinin aktivləşməsini göstərir. III trimestrdə dölün dəmirə tələbatının artması ilə əlaqədar olaraq hepsidinin qatılığının azalması müşahidə edilir.

Hamiləlik zamanı AFP, β -hCG və estriol diaqnostika və monitoring məqsədilə istifadə olunur. AFP-nin qatılığı I trimestrdə 3,1 dəfə ($p<0,001$), III trimestrdə isə 2,4 dəfə statistik əhəmiyyətli ($p<0,001$) artır. Normal hamiləlikdə β -hCG-nin qatılığı I trimestrdə $37643,4\pm 2129,5$ nq/ml, III trimestrdə isə bir qədər azalaraq $30791,5\pm 1493,3$ nq/ml təşkil edir.

Hamilə qadınların orqanizmdə hamilə olmayan qadınlardan fərqli olaraq estrogenlərin 90%-ni estriol təşkil edir. Estriol estronun və estradiolun təsirini neytrallaşdıraraq uşaqlığın təqəllüs qabiliyyətini zəiflədir. TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilə qadınların qanında I trimestrdə estriolun qatılığının 37,9 dəfə ($p<0,001$), III trimestrdə isə 46,3 dəfə ($p<0,001$) əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edilir.

Tədqiqat nəticəsində TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrdə prolaktinin qatılığı I trimestrdə kontrola nisbətən 3,1 dəfə ($p<0,001$), III trimestrdə isə 21,3 dəfə ($p<0,001$) statistik əhəmiyyətli artır. Prolaktinin bioloji təsiri nəticəsində süd vəzilərinin inkişafı və laktasiya prosesi stimulyasiya edilir. Hamilə qadınlarda DHEA ciftə estradiolun sintezinin əsas substratıdır və bu səbəbdən də hamiləlik zamanı qanda onun səviyyəsi azalır. DHEA-nın qatılığının I trimestrdə kontrollə müqayisədə 2,3 dəfə ($p<0,001$), III trimestrdə 41,1% ($p<0,001$) azalması müşahidə edilir.

Beləliklə, TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrdə həm iltihab törədici, həm də iltihab əleyhinə sitokinlərin qatılığı artmağa meyil edir, laktoferrinin və defenzinin, AFP, estriol və prolaktinin qatılığının statistik əhəmiyyətli artması, DHEA-nın qatılığının isə

əksinə azalması müəyyən edilir.

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların qanında sitokinlərin, antimikrob peptidlərin və hormonların qatılığı

Döldə TORCH infeksiyalarına yoluxma nəticəsində yaranmış əlavə antigen yükü iltihab törədici immun mexanizmlərin aktivləşməsinə və ağırlaşmış hamiləliyin pozulmasına səbəb olur. TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrdə Th-2 tipli humoral immun cavab Th-1 tipli hüceyrə immun cavabına nisbətən üstünlük təşkil edir. Bu da hamilələrdə Th1/Th2 nisbətinin azalmasına səbəb olur. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi başa çatan qadınların qanında I trimestrdə IL-2-nin və IL-4-ün qatılığı kontrol hədlərində dəyişir. I trimestrdə IL-6-nın, IL-8-in, TNF- α -nın və IFN- γ -nın qatılığının kontrollə müqayisədə, müvafiq olaraq 2,2 dəfə ($p=0,003$); 76,0% ($p=0,011$); 44,7% ($p=0,023$) və 41,8% ($p=0,477$) artması müşahidə edilir. TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələr ilə müqayisədə IL-6-nın qatılığı - 2,0 dəfə ($p=0,002$); IL-8 38,7% ($p=0,050$) artır. Tədqiq edilən qrupda IL-10-nun qatılığı TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələr ilə müqayisədə dəyişmir, lakin kontrola nisbətən 38,0% ($p=0,026$) azalır.

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrin qanında III trimestrdə sitokinlərin qatılığında əhəmiyyətli dəyişikliklər müşahidə edilir. Alınan nəticələr göstərir ki, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə III trimestrdə IL-2-nin və IL-4-ün qatılığı kontrol hədlərində dəyişir və TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliyin göstəricilərinə yaxınlaşır (cədvəl 2).

IL-6-nın qatılığı 47,4% ($p=0,051$) kontrol qrupun göstəricilərinə nisbətən statistik əhəmiyyətli artır, I trimestrə nisbətən isə 32,1% ($p=0,012$) azalır. Bu nəticə TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin uyğun nəticələrindən əhəmiyyətli fərqlənir.

III trimestrdə IL-8-in, TNF- α -nın və IFN- γ -nın qatılığı I trimestrlə və TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələr ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə dəyişmir, lakin kontrollə müqayisədə əsasən TNF- α -nın qatılığının 35,0% ($p=0,023$) statistik əhəmiyyətli artması

müşahidə edilir. TNF- α -nın yüksək qatılığı qanda mononuklear hüceyrələrin sitotoksik potensialının artmasını və faqositar monositlərin funksional aktivliyini göstərir.

Cədvəl 2
TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa
çatan qadınların qanında bəzi sitokinlərin qatılığı
M \pm m (min-max)

Göstəricilər	Qruplar			
	TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələr (n=33)		TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələr (n=29)	
	I trimestr	III trimestr	I trimestr	III trimestr
IL-2, pq/ml	1,48 \pm 0,16 (0,1 – 3,2)	1,64 \pm 0,16 (0,3 – 4,3)	1,76 \pm 0,25 (0,3 – 7,7)	1,52 \pm 0,18 (0,4-4,7)
IL-4, pq/ml	0,986 \pm 0,093 (0,06 – 1,94)	1,026 \pm 0,096 (0,11 – 1,99)	1,252 \pm 0,190 * (0,5 – 6,2)	1,152 \pm 0,155 (0,3-4,0)
IL-6, pq/ml	4,74 \pm 0,46 * ^ (0,22 – ,08)	3,22 \pm 0,31 # (0,24 – ,29)	2,39 \pm 0,3 (0,9 – 9,7)	2,98 \pm 0,25 (0,6-4,5)
IL-8, pq/ml	7,20 \pm 0,73 * ^ (0,07 – 4,1)	5,80 \pm 0,53 (1,11 – 11)	5,19 \pm 0,63 (0,3 – 12,4)	5,37 \pm 0,61 (0,9-12)
IL-10, pq/ml	10,76 \pm 0,88 * (0,9 – 17,7)	7,88 \pm 0,78** # (0,5 – 15,3)	10,43 \pm 1,09 (0,7- 20,2)	11,13 \pm 0,98 (4-20)
TNF- α , pq/ml	1,205 \pm 0,12 * (0,11 – 2,38)	1,125 \pm 0,109 * (0 – 2,09)	1,415 \pm 0,241 * (0,04 – 6,7)	1,087 \pm 0,127 * (0,25-3,78)
IFN- γ , pq/ml	5,10 \pm 0,51 (0,3 – 9,6)	4,32 \pm 0,46 (0,3 – 8,5)	4,02 \pm 0,46 (0,5 – 9,2)	3,87 \pm 0,40 (0,7-8,9)

Qeyd: * – kontrol qrupla müqayisədə; ^ – TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrlə müqayisədə; # - I trimestrin nəticələri ilə müqayisədə fərqi statistik dürüstlüyü

III trimestrdə IL-10-nun qatılığı TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliklə müqayisədə 29,2% (p=0,014), I trimestrə nisbətən isə 26,8% (p=0,024) statistik əhəmiyyətli azalır.

Beləliklə, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrin qanında IL-6, IL-8 və IFN- γ -nın qatılığı TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrlə müqayisədə statistik əhəmiyyətli dərəcədə artır. III trimestrdə iltihabətoredici sitokinlərin qatılığının azalması hamiləliyin

doğuşla başa çatmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir. III trimestrdə iltihabətörədici sitokinlərinin qatılığının kontrola nisbətən yüksək olması, iltihabəleyhinə sitokinlərin isə kontrol hədlərindən fərqlənməməsi doğuşu təmin edən mexanizmin bir həlqəsi kimi qəbul edilir.

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların qanında I trimestrdə laktoferrinin, endotoksinin, hepsidinin, BPI-ın və defenzinin qatılığı kontrola nisbətən 2,3 dəfə ($p<0,001$); 63,1% ($p=0,001$); 37,5% ($p=0,018$); 3,8 dəfə ($p<0,001$) və 2,1 dəfə ($p<0,001$); TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin göstəriciləri ilə müqayisədə isə 31,5% ($p=0,001$); 10,8% ($p=0,023$); 53,8% ($p<0,001$); 3,0 dəfə ($p<0,001$) və 38,8% ($p=0,001$) artır. Qanda endotoksinin artması endotoksikozun əsas göstəricisi hesab edilir (cədvəl 3).

Cədvəl 3
TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların qanında bəzi antimikrob peptidlərin qatılığı
M±m (min-max)

Göstəricilər	Qruplar			
	TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələr (n=33)		TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələr (n=29)	
	I trimestr	III trimestr	I trimestr	III trimestr
Laktoferrin, pq/ml	1,752 ± 0,090 (0,86 – 2,55) * ^	1,004 ± 0,051 (0,45 – 1,48) * #	1,332 ± 0,075 (0,51 – 1,97) *	1,156 ± 0,103 (0,25-2,3) *
Endotoksin, pq/ml	0,347 ± 0,017 (0,19 – 0,55) * ^	0,245 ± 0,011 (0,13 – 0,35) #	0,313 ± 0,035 (0,16 – 1,16) *	0,256±0,021 (0,08-0,045)
Hepsidin, pq/ml	14,28 ± 0,81 (7,8 – 22,5) * ^	10,68 ± 0,52 (3,5 – 15,9) ^ #	9,29 ± 0,28 (4,9 – 11,2) *	8,37±0,63 (1,9-14,3) *
BPI, pq/ml	1,260 ± 0,150 (0,02 – 2,54) * ^	1,788 ± 0,177 (0,18 – 3,47) * ^ #	0,422 ± 0,072 (0,04 – 1,95) *	0,495±0,043 (0,18-0,86) *
Defenzin, pq/ml	118,6 ± 6,4 (60,4 – 178) * ^	66,3 ± 3,2 (33,7 – 95,7) #	85,4 ± 5,4 (33,4 - 124) *	60,8±4,7 (19,2-103,2)

Qeyd: * – kontrol qrupla müqayisədə; ^ – TORCH infeksiyalarına yoluxmayan

hamilələrlə müqayisədə; # - I trimestrin nəticələri ilə müqayisədə fərqin statistik dürüstlüyü

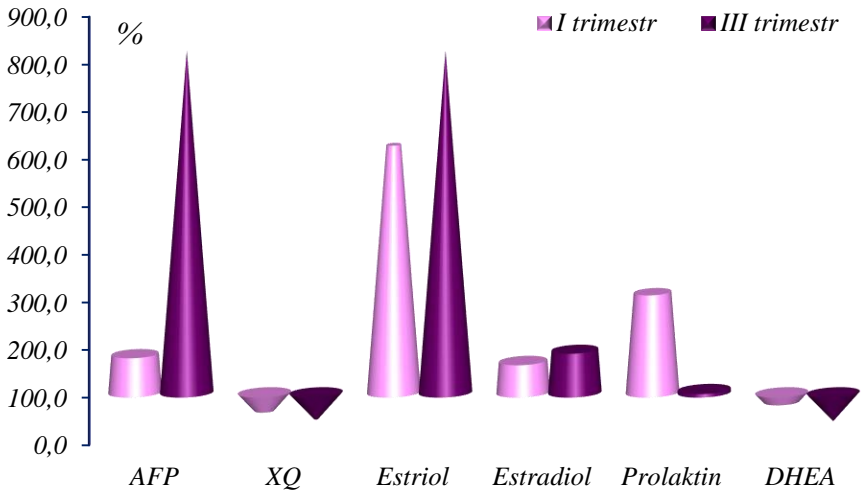
III trimestrdə laktoferrinin qatılığı kontrola nisbətən 32,0% ($p=0,004$) artdığı halda, I trimestrdəki nəticələrinə nisbətən 42,7% ($p<0,001$) azalır. Endotoksinin qatılığı kontrola nisbətən 15,5% artaraq TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin göstəricilərinə yaxınlaşır. Bu göstərici I trimestrlə müqayisədə 29,2% ($p<0,001$) statistik əhəmiyyətli azalır.

Bu qrupda hepsidinin qatılığı kontrol hədlərində dəyişir, TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələr ilə müqayisədə 27,6% ($p=0,009$) artır, I trimestrdəki nəticələr ilə müqayisədə 25,2% ($p=0,003$) statistik əhəmiyyətli azalması müşahidə edilir. BPI-in qatılığının kontrol ilə müqayisədə 5,4 dəfə ($p<0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin göstəricilərinə nisbətən 3,6 dəfə ($p<0,001$), I trimestrdəki nəticələrdəki ilə müqayisədə isə 42,0% ($p=0,039$) artması müşahidə edilir. Defenzinin qatılığı ($66,3\pm 3,2$ pq/ml) I trimestrdəki nəticələrə nisbətən isə 44,1% dəfə ($p<0,001$) azalır, TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin nəticələrindən çox az fərqlənir.

Beləliklə, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatmış qadınların qanında AMP-lərin qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artır və bu artım BPI-in qatılığında daha qabarıq şəkildə müşahidə edilir. III trimestrdə AMP-lərin qatılığının I trimestrlə müqayisədə statistik əhəmiyyətli dərəcədə azalması hamiləliyin davam etməsi üçün vacib şərtlərdən biridir.

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə infeksiyon ağırlaşmalar ananın endokrin sistemində ciddi dəyişikliklərə səbəb olur. I trimestrdə AFP-nin qatılığının kontrol qrup ilə müqayisədə 5,6 dəfə ($p<0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliyin göstəricilərinə nisbətən 82,1% ($p<0,001$) artması müşahidə edilir. β -hCG ($22940,0\pm 1980,6$ pq/ml) qatılığının kontrol qrupu ilə müqayisədə dəfələrlə artması izlənilsə də bu göstərici TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliklə müqayisədə 39,1% ($p<0,001$) statistik əhəmiyyətli azalır. Bu qrupda I trimestrdə estradiolun və prolaktinin qatılığı kontrol ilə müqayisədə - 91,8% ($p<0,001$) və 9,7 dəfə ($p<0,001$), TORCH infeksiyalarına

yoluxmayan hamilələrin göstəricilərinə nisbətən 67,6% ($p<0,001$) və 3,1 dəfə ($p<0,001$) statistik əhəmiyyətli artır. Estriolun qatılığının TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliklə müqayisədə 6,2 dəfə ($p<0,001$), kontrol ilə müqayisədə isə dəfələrlə artması müşahidə edilir. DHEA-nın qatılığı isə əksinə kontrol qrupu ilə müqayisədə 2,8 dəfə ($p<0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin göstəriciləri ilə müqayisədə isə 20,0% ($p=0,028$) azalır (qrafik 1).



Qrafik 1. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların qanında bəzi hormonların qatılığının dəyişilməsi (müqayisə qrupu – 100%).

III trimestrdə AFP-nin qatılığı kontrol qrupu ilə müqayisədə 20,0 dəfə ($p<0,001$) artaraq, orta hesabla $69,1\pm 2,9$ pq/ml təşkil edir. Bu göstərici TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliyin göstəricilərinə nisbətən 8,2 dəfə ($p<0,001$), I trimestrin göstəriciləri ilə müqayisədə 3,6 dəfə ($p<0,001$) yüksəkdir. β -hCG-nin qatılığı kontrol qrupu ilə müqayisədə dəfələrlə artaraq, orta hesabla $13301,3\pm 1458,6$ pq/ml təşkil edir. Bu göstərici TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliyin göstəriciləri ilə müqayisədə 2,3 dəfə ($p<0,001$), I trimestrin nəticələrinə nisbətən isə 42,0%

($p < 0,001$) statistik əhəmiyyətli azalır.

III trimestrdə estriolun qatılığının kontrol qrupu ilə müqayisədə dəfələrlə, I trimestrin göstəricilərinə nisbətən 60,2% ($p < 0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliyin nəticələri ilə müqayisədə isə 8,2 dəfə ($p < 0,001$) artması müşahidə olunur. Bu qrupda estradiolun qatılığı kontrol ilə müqayisədə 2,5 dəfə ($p < 0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin göstəricilərinə nisbətən 91,6% ($p < 0,001$), I trimestrin nəticələri ilə müqayisədə isə 29,4% ($p = 0,022$) artır.

Prolaktinin qatılığı, I trimestrdəki nəticələr ilə müqayisədə 2,1 dəfə ($p < 0,001$) artaraq TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin göstəricilərinə yaxınlaşır. DHEA-nın qatılığı I trimestrdəki nəticələrlə müqayisədə 35,2% ($p < 0,001$), kontrol qrupu ilə müqayisədə 4,4 dəfə ($p < 0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin nəticələri ilə müqayisədə isə 2,6 dəfə ($p < 0,001$) azalır.

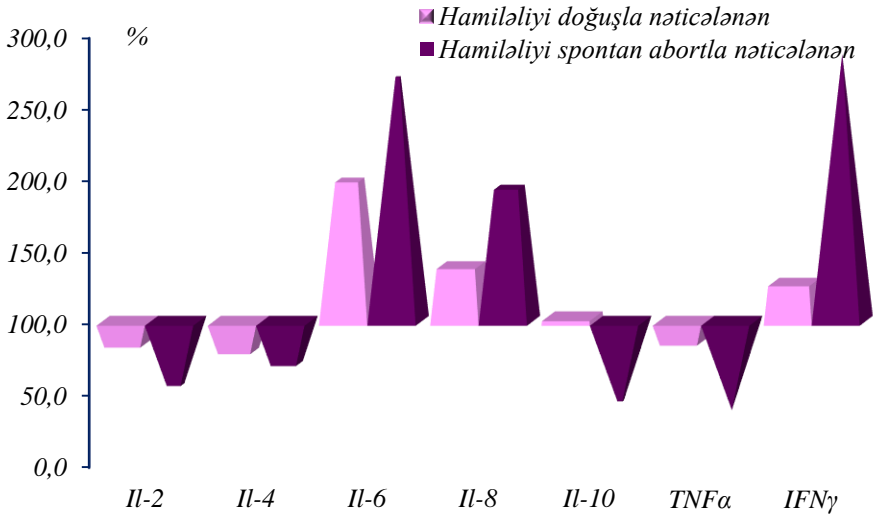
Beləliklə, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların qanında AFP-nin qatılığı TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin göstəriciləri ilə müqayisədə artır, β -hCG-nin qatılığı əksinə azalır. Bu qrupda I və III trimestrdə estriolun, estradiolun və prolaktinin qatılığı I trimestrin nəticələrinə nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə artır, DHEA-nın qatılığı isə əksinə azalır.

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınların qanında sitokinlərin, antimikrob peptidlərin və hormonların qatılığı

Hamiləlik zamanı Th1/Th2 nisbətinin Th1 istiqamətində dəyişilməsi düşüklərin baş verməsinin əsas səbəblərindən biridir. Th1 embrionun hüceyrələrinə birbaşa sitotoksik effekt göstərir, koaqluyasiya sistemini aktivləşdirərək damardaxili trombların əmələ gəlməsinə, dölün qan dövranının pozulmasına və məhvinə gətirib çıxarır. Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrin 7 nəfərində spontan düşüklər qeydə alınmışdır. Sitokin profilinin öyrənilməsi zamanı onların qanında ciddi

pozulmalar aşkar edilir.

Bu qrupda IL-2-nin və IL-4-ün qatılığı doğuşla başa çatmış hamilələr ilə müqayisədə 34,2% və 11,2%, TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrlə müqayisədə 44,9% və 30,0%, azalmağa meyil edir (qrafik 2).



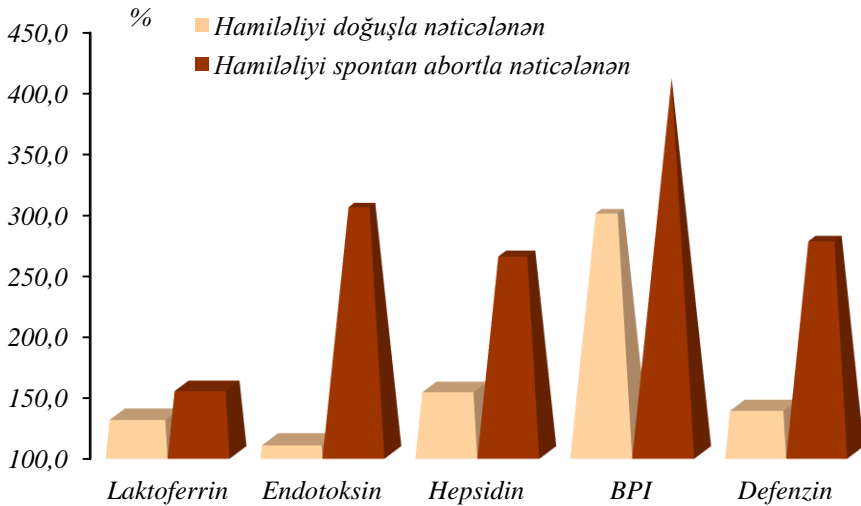
Qrafik 2. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınlarda sitokinlərin qatılığının dəyişilməsi (müqayisə qrupu – 100%).

IL-6, IL-8, və IFN- γ -nin qatılığının kontrollarla müqayisədə 3,0 dəfə ($p=0,002$); 2,4 dəfə ($p=0,005$); və 3,2 dəfə ($p=0,006$); TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələr ilə müqayisədə 2,7 dəfə ($p<0,001$); 92,9% ($p=0,012$); və 2,9 dəfə ($p=0,005$); doğuşla başa çatmış hamilələrin göstəriciləri ilə müqayisədə isə 36,3%; 39,1%; və 2,2 dəfə ($p=0,044$) artması müşahidə edilir. IL-10-nun qatılığı kontrol qrupa nisbətən 41,6%, spontan abortlar baş verməyən qrupla müqayisədə 2,4 dəfə ($p=0,006$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrdəki ilə müqayisədə isə 2,3 dəfə ($p=0,010$) azalır.

Beləliklə, spontan abortlar zamanı hamilələrdə Th1 tipli embriotoksik sitokinlərin sekresiyası sürətlənir, trofoblada qarşı

immun və iltihab cavabı kəskinləşir. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınların qanında IL-6, IL-8 və IFN- γ -nın qatılığı TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə statistik əhəmiyyətli artır, IL-10 və TNF- α -nın qatılığı isə əksinə azalır.

Laktoferrinin, endotoksinin, hepsidinin, BPI-in və defenzinin qatılığı kontrol qrupu ilə müqayisədə 2,7 dəfə ($p < 0,001$); 4,5 dəfə ($p = 0,001$); 2,4 dəfə ($p < 0,001$); 5,2 dəfə ($p = 0,002$) və 4,1 dəfə ($p < 0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin göstəriciləri ilə müqayisədə 54,7% ($p = 0,009$); 3,0 dəfə ($p = 0,001$); 2,6 dəfə ($p = 0,001$); 4,1 dəfə ($p = 0,002$) və 2,8 dəfə ($p = 0,003$), hamiləliyi doğuşla nəticələnən qadınlara nisbətən 17,7%; 2,7 dəfə ($p = 0,003$); 71,3% ($p = 0,007$); 36,7% və 2,0 dəfə ($p = 0,044$) artır (qrafik 3).

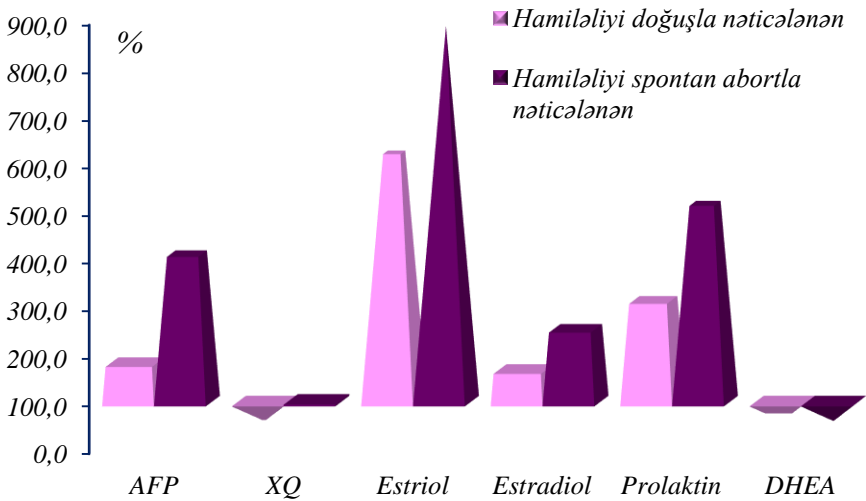


Qrafik 3. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınların qanında AMP-lərin qatılığının dəyişilməsi (müqayisə qrupu – 100%).

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və düşüklə nəticələnən hamilələrdə endotoksinin, hepsidinin və defenzinin qatılığının

artması infeksiyon ağırlaşmaların ən mühüm göstəriciləri olub düşüklərin baş verməsində böyük əhəmiyyət kəsb edir. Beləliklə, TORCH infeksiyaları və hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınların qanında AMP-lərin qatılığı TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınlara nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə artır. Bu artım endotoksinin və defenezinin qatılığının artmasında daha qabarıq şəkildə müşahidə edilir.

Spontan düşüklər zamanı ana-cift-döl arasında hormonal balansın pozulması baş verir. AFP-nin qatılığı kontrollə müqayisədə 12,6 dəfə ($p < 0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamiləliyin nəticələrinə nisbətən 4,1 dəfə ($p < 0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan hamilələrin nəticələri ilə müqayisədə isə 2,3 dəfə ($p < 0,001$) statistik əhəmiyyətli artır (qrafik 4).



Qrafik 4. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınların qanında hormonaların qatılığının dəyişilməsi (müqayisə qrupu – 100%).

β -hCG-nin qatılığı kontrollə nisbətən dəfələrlə artıraraq, TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin müvafiq göstəriciləri

hədlərində dəyişir. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınlar ilə müqayisədə onun qatılığının 70,1% ($p=0,001$) artması müşahidə edilir.

Tədqiq edilən qrupda estradiolun qatılığının kontrol qrup ilə müqayisədə 2,9 dəfə, TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin nəticələri ilə müqayisədə isə 2,5 dəfə, düşüklər olmayan və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların göstəricilərinə nisbətən 51,3% ($p=0,017$) artması müəyyən edilmişdir.

Estriolun və prolaktinin qatılığı kontrol qrupuna nisbətən müvafiq olaraq, dəfələrlə və 16,0 dəfə ($p<0,001$) artır, TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrə nisbətən 8,9 dəfə ($p<0,001$) və 5,2 dəfə ($p<0,001$), düşüklər qeydə alınmayan hamilələrin nəticələrinə nisbətən isə 42,5% ($p=0,011$) və 64,5% ($p=0,019$) artması müşahidə edilir. DHEA-nın qatılığı düşüklər baş verməyən qrupla müqayisədə 27,6% azalır. Ümumiyyətlə, bu qrupda DHEA-nın qatılığı kontrol qrupu ilə müqayisədə 3,9 dəfə ($p<0,001$), TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrin göstəricilərinə nisbətən isə 42,1% ($p=0,001$) statistik əhəmiyyətli azalır.

Beləliklə, aparılan tədqiqat işində TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınların qanında I trimestrdə AFP, β -hCG, estriol, estradiol və prolaktinin qatılığı hamiləliyi doğuşla başa çatmış qadınların müvafiq nəticələri ilə müqayisədə statistik əhəmiyyətli dərəcədə artır, DHEA-nın qatılığı isə əksinə azalır.

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilə qadınlarda sitokinlər, AMP və hormonlar arasında korrelyasiyanın araşdırılması

Aparılan tədqiqat işində TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə sitokinlər, AMP-lər və endokrin sisteminin göstəriciləri arasında korrelyasiya asılılığı müəyyən edilmişdir. Spirmen korrelyasiya analizi nəticəsində tədqiqata cəlb edilən hamilə qadınların göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqələri müşahidə edilir. Belə ki, 33 nəfər TORCH infeksiyasına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların qanında IL-2 ilə IL-4 ($\rho=-0,373$; $p=0,032$) arasında mənfi korrelyasiya aşkar edilir. Bundan

əlavə, IL-8 ilə IL-4 arasında ($\rho=0,447$; $p=0,009$) və IL-2 ($\rho=0,589$; $p<0,001$) arasında müsbət korrelyasiya müəyyən edilmişdir. Alınan nəticələr göstərir ki, IL-2-nin azalması qanda IL-4-ün və IL-8-in sintezinin sürətlənməsinə səbəb olur. IL-6 ilə IL-10 arasında ($\rho=0,386$; $p=0,026$) müsbət, IFN- γ arasında isə ($\rho=-0,438$; $p=0,011$) mənfi korrelyasiya asılılığı müşahidə edilir. Bu da IL-6-nın IL-10-nun sintezinə stimulyasiyaedici, IFN- γ -nın isə əksinə supressor təsirini sübut edir.

IL-2 ilə prolaktin arasında mənfi korrelyasiya ($\rho=-0,389$; $p=0,025$), IFN- γ ilə prolaktin arasında isə müsbət korrelyasiya ($\rho=0,355$; $p=0,045$) müəyyən edilib. Bu asılılıq sübut edir ki, infeksiyon mənşəli hamiləlik zamanı IFN- γ -nın artması prolaktinin sintezini sürətləndirir. Əksinə olaraq, prolaktinin artması IL-2-nin sintezinə supressor təsir göstərə bilər. Bu qrupda estradiol ilə BPI ($\rho=0,356$; $p=0,042$) arasında da müsbət korrelyasiya müşahidə edilir.

TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və spontan abortla nəticələnən hamilə qadınların qanında IL-10 ilə IL-6 ($\rho=-0,571$) və IL-8 ($\rho=-0,821$; $p=0,023$) arasında müşahidə edilən mənfi korrelyasiya iltihab törədici sitokinlərin artması fonunda iltihab əleyhinə olan sitokinlərin sintezi və ekspresiyasının zəifləməsinə və iltihabın kəskinləşməsinə sübut edən dəlillərdən biridir. Tədqiqatın nəticələrinə görə laktoferrinlə IL-2 arasında ($\rho=-0,786$; $p=0,036$) mənfi, IL-6 arasında isə ($\rho=0,643$) müsbət korrelyasiya müşahidə edilir. Hamilələrdə IL-6-nın qatılığının artması və IL-2-nin azalması düşük riskini artırır. Endotoksinlə IL-6 ($\rho=-0,786$; $p=0,036$) arasında mənfi korrelyasiya müşahidə edilir. Belə ki, hamilələrdə endotoksinin qatılığının artması IL-6-nın sintezinin zəifləməsinə səbəb olur. Bununla yanaşı, endotoksinlə BPI ($\rho=-0,788$; $p=0,036$) və defenzin ($\rho=-0,821$; $p=0,023$), hepsidin ilə estradiol ($\rho=-0,893$; $p=0,007$) arasında mənfi korrelyasiya, BPI ilə defenzin ($\rho=0,929$; $p=0,003$) və prolaktin arasında müsbət asılılıq ($\rho=0,786$; $p=0,035$) qeydə alınmışdır. TNF- α ilə estradiol ($\rho=0,821$; $p=0,023$), IFN- γ ilə estriol ($\rho=0,788$; $p=0,036$) arasındakı müsbət korrelyasiya iltihab törədici sitokinlərin sintezi ilə hormonlar arasındakı birbaşa asılılığı göstərir.

Korrelyasiya analizinin nəticələrinə görə AMP-lər iltihab törədici sitokinlərin sintezini induksiya edir, iltihabın kəskinləşməsinə səbəb

olaraq düşüklərə səbəb ola bilər.

Aparılan tədqiqat işində alınan nəticələr göstərir ki, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə sitokinlərin və AMP-lərin qatılığının dəyişilməsi, o cümlədən endokrin pozulmaları hamilə qadının orqanizmində iltihab proseslərinin inkişafını göstərməklə yanaşı, düşüklərin baş vermə ehtimalını müəyyən etməyə imkan verir. Belə ki, TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə iltihab sitokinlərinin, AMP-lərin, prolaktin və estriolun qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artır, IL-10 və DHEA-nın qatılığı isə əksinə azalır. İmmun və hormonal sistemdə göstərilən bu pozulmalar düşüklə nəticələnən hamilələrdə daha qabarıq şəkildə müşahidə edilir.

NƏTİCƏLƏR

1. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların qanında TORCH infeksiyaları olmayan hamilələrlə müqayisədə IL-6, IL-8 və IFN- γ -nın qatılığı I trimestrdə, müvafiq olaraq - 2 dəfə ($p=0,002$); 38,7% ($p=0,050$) və 27,0% ($p=0,138$), TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və düşüklə nəticələnən hamilələrin qanında isə, müvafiq olaraq - 2,7 dəfə ($p<0,001$); 92,9% ($p=0,012$) və 2,9 dəfə ($p=0,005$) artır, TNF- α qatılığı isə əksinə 2,7 dəfə ($p=0,048$) statistik əhəmiyyətli azalır [6, 8].

2. TORCH infeksiyalı və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların qanında TORCH infeksiyası olmayan hamilələrlə müqayisədə IL-10-nun qatılığı III trimestrdə - 29,2% ($p=0,014$), TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və düşüklə nəticələnən hamilələrin qanında isə - 2,3 dəfə ($p=0,010$) statistik əhəmiyyətli azalır [8].

3. TORCH infeksiyalı və hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınların qanında TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrlə müqayisədə laktoferrinin, endotoksin, hepsidin, BPI və defenzinin qatılığı, müvafiq olaraq - 54,7% ($p=0,009$); 3,0 dəfə ($p=0,001$); 2,6 dəfə ($p<0,001$); 4,1 dəfə ($p=0,002$) və 2,8 dəfə ($p=0,003$) statistik əhəmiyyətli artır [7].

4. TORCH infeksiyalı və hamiləliyi düşüklə nəticələnən qadınların qanında TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrlə müqayisədə estriolun - 8,9 dəfə ($p<0,001$); estradiolun - 2,5 dəfə

($p < 0,001$) və prolaktinin - 5,2 dəfə ($p < 0,001$) artması, DHEA-nın qatılığının isə 42,1% ($p = 0,001$) statistik əhəmiyyətli azalması müəyyən edilib [1, 5].

5. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi doğuşla başa çatan qadınların qanında TORCH infeksiyaları olmayan hamilələrlə müqayisədə I trimestrdə AFP-nin qatılığı 8,2 dəfə ($p < 0,001$); III trimestrdə - 3,6 dəfə ($p < 0,001$) artır, β -hCG-nin qatılığı isə əksinə, müvafiq olaraq 39,1% ($p < 0,001$) və 2,3 dəfə ($p < 0,001$) azalır. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və düşüklə nəticələnən hamilələrin qanında AFP-nin qatılığı TORCH infeksiyalarına yoluxmayan hamilələrlə müqayisədə 4,1 dəfə ($p < 0,001$) statistik əhəmiyyətli artır, β -hCG-nin qatılığı statistik əhəmiyyətli dəyişmir [1].

6. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə iltihab törədici sitokinlərlə antimikrob peptidlər arasında müsbət korrelyasiya müşahidə edilir. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş və hamiləliyi düşüklə nəticələnən hamilələrdə isə IL-2 ilə laktoferrin ($\rho = -0,786$, $p = 0,036$); IL-10 ilə IL-8 ($\rho = -0,821$, $p = 0,023$) və AFP arasında ($\rho = -0,929$, $p = 0,003$); endotoksin ilə BPI ($\rho = -0,786$, $p = 0,036$), defenzin ($\rho = -0,821$, $p = 0,023$) və IL-6 ($\rho = -0,786$, $p = 0,036$) arasında mənfi, hepsidin ilə estradiol ($\rho = 0,893$, $p = 0,007$); BPI ilə defenzin ($\rho = 0,929$, $p = 0,003$); AFP ilə IL-8 ($\rho = 0,893$, $p = 0,007$) arasında müsbət korrelyasiya asılılığı müşahidə edilir [6].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə sitokinlərin və antimikrob peptidlərin yüksək informativliyə və diaqnostik dəyərə malik olması nəzərə alınaraq, onların təyini düşüklərin erkən proqnozlaşdırılmasında istifadə oluna bilər.

2. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə ənənəvi müayinə üsulları ilə yanaşı AFP, β -hCG, prolaktin, estriol, estradiol və DHEA-nın qatılığının təyini tövsiyə edilir. Belə ki, onların təyini hamiləliyin ağırlaşma dərəcəsinin və düşüklərin baş vermə ehtimalının əvvəlcədən müəyyən edilməsinə və yeni müalicə üsulların hazırlanmasına imkan verə bilər.

Dissertasiya mövzusu üzrə çap edilmiş elmi işlərin siyahısı:

1. Nərimanova G.V., Quliyev M.R., Yaqubova V.İ., Şahverdiyeva İ.C. TORCH infeksiyalı qadınlarda hamiləliyin I trimestrində hormonal status // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, - Bakı: - 2018, №2, s.242-246

2. Nərimanova G.V., Qurbanova C.F., Əfəndiyev A.M., Qurbanov A.İ., Qasimova A.Ə. Hamiləliyin başa çatmamasının səbəbləri: TORCH infeksiyalar // Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri, - Bakı: - 2018 . Cil 5, №01 s. 9-15

3. Nərimanova G.V., Əfəndiyev A.M., Qurbanov A.İ., Əmirova M.F. TORCH infeksiyaları olan qadınlarda hamiləliyin I trimestrində antimikrob peptidlərin sekresiyasının qiymətləndirilməsi / Prof. R.Ə. Əsgərovun anadan olmasının 85 illiyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransın materialları, - Bakı: - 2018. s. 99

4. Nərimanova G.V., Əfəndiyev A.M., Niyazova N.K. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş qadınlarda hamiləliyin I trimestrində sitokinlərin dəyişmə xüsusiyyətləri / Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri-2018” adlı elmi-praktik konfransın materialları. - Bakı: - 2018. s. 219

5. Nərimanova G.V., Yaqubova V.İ. Infeksiyon səbəbdən hamiləliyi başa çatmamış qadınların qanında cinsiyyət hormonlarının səviyyəsi // Azərbaycan Tibb Jurnalı, - Bakı: - 2019, №1. s. 60-63

6. Nərimanova G.V. TORCH infeksiyalarına yoluxmuş hamilələrdə düşüklərin baş verməsində sitokinlərin və antimikrob peptidlərin qarşılıqlı təsiri // Azərbaycan Allerqologiya və Klinik İmmunologiya jurnalı, - Bakı: - 2019, №1. s. 57-63

7. Нариманова Г.В., Шахвердиева И.Дж., Керимова И.А., Джафарова Г.А. Антимикробные пептиды в патологии беременных, зараженных ТОСН-инфекциями // Акушерство, гинекология, репродукция. - Москва: - 2019, Том 13, № 3. с. 197-203

8. Нариманова Г.В., Гулиев М.Р., Шахвердиева И.Дж., Керимова И.А. Сравнительная оценка цитокиновой продукции

при физиологической и осложненной TORCH-инфекциями беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - Москва: - 2019, Том 18, № 5. с. 61-65

9. Нариманова Г.В. Содержание цитокинов и антимикробных пептидов в крови беременных при выкидышах на фоне TORCH инфекций // Биомедицина. – Баку: - 2019, Том 17, № 1. с. 26-31

10. Nərimanova G.V., Kərimova İ.A., Şahverdiyeva İ.C. TORCH infeksiyalı hamilə qadınların qanında I və III trimestrlərdə bəzi hormonların dəyişməsi / Bakı Dövlət Universiteti nəzdində tibb fakültəsinin yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr edilmiş “Təbabətin aktual problemləri 2019” beynəlxalq elmi-praktik konfransın materialları, - Bakı: - 2019, s.279

11. Nərimanova G.V., Yaqubova V.İ., Hüseynova E.E. TORCH infeksiyaları ilə ağırlaşan hamiləlik zamanı sitokin statusunun tədqiqi / Prof. D.V. Hacıyevin anadan olmasının 90 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları. - Bakı: - 2019, s. 168

12. Nərimanova G.V., Kərimova İ.A. TORCH infeksiyalı hamilə qadınlarda birinci trimestrdə antimikrob peptidlərin və sitokinlərin qatılığının dəyərləndirilməsi / 1-ci Azərbaycan Beynəlxalq Hematologiya Mütəxəssisləri Konqresi. Bakı. 2019, s. 165

13. Narimanova G.V., Orujov A.H., Kerimova I.A., Shahverdiyeva I.J. // The study of some antimicrobial peptides in pregnant women with TORCH infection. Biological markers in fundamental and clinical medicine. - Czech Republic: - 2019, vol.3. №1. p.78

Şərti ixtisarlara siyahısı

AFP	– alfa-fetoprotein
AMP	– antimikrob peptid
BPI	– keçiriciliyi artıran bakterisid zülal
β -hCG	– xorionik qonadotropin
DHEA	– dehidroepiandrosteron
HSV	– herpesvirus
IFN- γ	– qamma-interferon
İg	– immunoqlobulin
IL	– interleykin
LF	– laktoferrin
M	– orta göstərici
m	– standart xəta
min	– minimum
max	– maksimum
Th	– T-helperlər
TNF- α	– şiş nekrozu amili

Dissertasiyanın müdafiəsi "29" iyak 2022-ci il tarixində saat "11.00"-də Bakı Dövlət Universiteti nəzdində FD 2.31 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1073/1, Bakı şəh., Akademik Zahid Xəlilov küç. -33.
BDU, əsas bina, IV mərtəbə, 445-ci auditoriya.

Dissertasiya ilə Bakı Dövlət Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Bakı Dövlət Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir (<http://elibrary.bsu.edu.az>).

Avtoreferat "25" may 2022-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 20.05.2022
Kağızın formatı: 60 x 84 1/16
Həcm: 37.078 simvol
Tiraj: 100