

Kərimova N.T.

VAXTINDAN QABAQ DOĞULAN UŞAQLARDA TÖRƏNƏN SEPSİS ZAMANI QANDA DEFENSİNLƏRİN, ENDOTOKSİNLƏRİN VƏ SİTOKİNLƏRİN TƏYİNİNİN DİAQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ

Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrası, Bakı

Xülasə. Məqalə vaxtından qabaq doğulan uşaqlarda törənən sepsis zamanı qanda defenzinlərin, endotoksınların və sitokinlərin qatılığının dəyişmələri və bu dəyişikliklərin diaqnostik əhəmiyyəti haqqında ədəbiyyat məlumatlarının icmalına həsr edilmişdir. Bu problemnin həllindən ötrü müəllif ədəbiyyat əsərlərini araşdıraraq və onları klinik praktikada rast gəldiyi faktlarla müqayisəli şəkildə şərh etmişdir. Müəllifin fikrincə, antimikrob peptidlər, defenzinlər və sitokinlərin çoxşaxəli funksiyalarının öyrənilməsi sepsisin diaqnostikası və müalicəsi üçün əhəmiyyətli yeniliklərə səbəb ola bilər.

Açar sözlər: yenidoğulmuşlar və vaxtından qabaq doğulan sepsisli uşaqlar, defenzinlər, endotoksınlar, iltihabın rəddi və iltihabəleyhinə sitokinlər

Ключевые слова: доношенные и недоношенные септические детки, дифензины, эндотоксины, провоспалительные цитокины

Key words: term and preterm septic children, defenzins, endotoxins, pro-inflammatory cytokines

Sepsis orqanizmin infeksiyaya qarşı sistem xarakterli cavab reaksiyası olub, geniş yayılmış toxuma zədələnmələrinə gətirib çıxaran poliorqan çatışmazlığı da daxil olmaqla, müxtəlif ağırlıq dərəcəsinə malik klinik sindromlar spektrini əhatə edir [1]. Neonatal sepsis (NS) vaxtında doğulan və vaxtından qabaq doğulan uşaqlar arasında üstünlük təşkil edən əsas xəstəliklərdən biridir [2]. Bu uşaqlara qulluq sahəsində müəyyən nailiyyətlər əldə edilsə də, iltihabın kəskinləşmə dərəcəsinin azalması və xəstə uşaqların sağalma ehtimalının artmasına baxmayaraq neonatal sepsis problemi tam həllini tapmamışdır. Bu problemə əsasən çox az kütlüli yenidoğulmuşlarda (< 1500 qr) rast gəlinir [3]. NS-nin əlamətləri qeyri-spesifik olub, hipotermiya və ya bədən temperaturunun enməsi, respirator distress sindromu, sianoz və apnoe tutmaları, hipotoniya, qıcolma, hepatomeqaliya, namalium mənsəli sarılıq, əmmə refleksinin zəif olması kimi hallarla təzahür edə bilər [4].

Eyni zamanda nekrotik enterokolit (NEK) bağırsağın kəskin nekrotik iltihabı yenidoğulmuşlarda sepsisə səbəb ola bilər [5,6]. Yenidoğulmuşların sepsisi yoluxma müddətinə

görə erkən və gecikmiş olmaqla iki qrupa bölünür. Belə qruplaşma antibakterial terapiyanı istiqamətləndirməyə kömək edir. Erkən sepsis doğuşdan sonrakı ilk üç gün (72 saat) ərzində yaranan sepsis olub, əsasən bakteriyani bilavasitə anadan yenidoğulmuşlara (perinatal) keçməsi, gecikmiş sepsis isə həyatın birinci haftasından sonra meydana çıxan sepsisdır. Yəni postneonatal dövrdə yaranan sepsisdır[3].

Çox az kütlüli yenidoğulmuşlarda gecikmiş sepsisin yaranma riski daha çox olub. Bu da onların immun sisteminin tam formalaşmaması, intensiv terapiya şöbəsində ağciyərlərin süni ventilyasiyasında uzun müddət qalması, endotraxial boruların, kateterlərin və başqa invaziv prosedurların tətbiqi ilə izah edilir [7]. Erkən sepsis zamanı ən çox aşkar edilən törədicilər β qrupu streptokoklar və qram (-) mənfii çöplərdir (xüsusilə E.coli). Bundan başqa, qızıl stafilokoklara, Haemophilus influenzae və entrokokklara da rast gəlmək olar [8,9,10].

Sepsisin diaqnostikasında istifadə edilən bakteriooloji (qan nümunələrində bakteriyaların aşkar olunması) metod qızıl standart

kimi qəbul edilir. Lakin nəticələri əldə etmək üçün 24-48 saat kultivasiya və yenidoğulmuşlardan 0,5-1 ml qan götürülməsi bu metodun hassaslığını aşağı salır. Belə ki, 60-70% [11] uşaqlarda bakteremiya səviyyəsi aşağı olur. Əslində daha dürüst nəticə əldə etmək üçün 6 ml qan tələb edilir. Lakin yenidoğulmuşdan bu qədər qan götürmək məqsədəuyğun deyil. Eyni zamanda qanın bakteriooloji müayinəsi ilə sepsis diaqnozunu təsdiq etmək çətinlik yaradır. Belə ki, müayinənin nəticəsi mənfii olduqda sepsisi inkar etmək olar və ya əksinə [11]. Buna görə də NS-nin diaqnozunu dəqiqləşdirmək və təzələdirmək məqsədilə diaqnostik test daha spesifik və həssas olmalıdır. Bu da müalicədə gecikmələrin qarşısını alır.

Antimikrob peptidlər (AMP) immun sistemin anadangəlmə humoral, qeyri-spesifik [12] amillərinə aid olub, orqanizmin bakteriyalardan, patogen mikroblardan, göbələklərdən və viruslardan mühafizəsini təmin edir. Onlar əsasən neytrofillərin lizosomunda yerləşir və geniş bioloji aktivliyə malik olub, makrofaqların, neytrofillərin, dendrit hüceyrələrinin hemotaksisini, toşqun hüceyrələrinin deqranulyasiyasını stimulə edir. Bu hüceyrələr patogenlər, iltihablaşmış hüceyrələr tərəfindən əmələ gələn konservativ molekulları tanımaq qabiliyyətinə malikdirlər. İmmun sistemin bu hüceyrələri "təhlükəli molekul" ilə rastlaşdıqda həmin sintez edirlər. Bu hemokinlər hüceyrələri iltihab ocağına yönəltməklə faqositlərini, sitostatik hüceyrələri, sitokinlərin həmçinin AMP-lərin birgə köməyi ilə təhlükəni aradan qaldırırlar [13,14,15]. AMP-lər yüzə qədər aminturşu qatılığın birləşməsindən əmələ gələn xırdamolekullu birləşmədir. AMP-lər bir-birindən qısa antipatik molekul zəncirlərindən 10-50 aminturşu qatılığının yerləşmə ardıcılığına görə fərqlənirlər. İnsanlarda AMP-nin 3 növü vardır:

1. Defenzinlər;
2. Katelisinlər;
3. Histatinlər [15].

Son onilliklər nəticəsində əldə edilən məlumatlara əsasən defenzinlər sepsisin laborator diaqnostikasında mühüm rol oynayır.

Defenzinlər – anadangəlmə immunitetin əsas komponentlərindən biridir. Bu peptid molar strukturunda olan 3 disulfid rabitasının yerləşməsindən və fəza quruluşlarından

asılı olaraq 3 qrupa (tipə) bölünürlər: α , β , θ [16].

Defenzinlər sepsisə səbəb olan bakteriyalara qarşı güclü antimikrob aktivliyə malikdir. Onlar qram (+) və qram (-) bakteriyaların çoxunu, göbələk və virusların isə bəzi növlərini məhv edə bilirlər. İnsanda α -defenzinlərin 6 növü aşkar edilmişdir ki, onlardan 4 növü neytrofillərdən HNP (human neytrofil peptid [HNP1]-4), 2 növü isə bağırsağın Panet hüceyrələrindən (HD) [5,6] ekspressiya olunurlar. HD5 və HNP1 mikrosporidilərin sporlarının əmələ gəlməsini tormozlayır və Toxoplasma gondii kolonyalarının artmasının qarşısını almaq qabiliyyətinə malikdir [8].

β -Defenzinlər tanəffüs, sidik-cinsiyyət sisteminin epitel hüceyrələri üzərində yayılımlar. Onlar [17,18] S.aureus, Streptococcus pyogenes və Candida albicans kimi qram (-) bakteriyaları effektiv məhv edə bilirlər. β -defenzin-3 multirezistentliyə malik olan S.aureus və vankomitsinə qarşı rezistent olan entrokokklara qarşı bakteriosid təsir göstərir. β -defenzin 2-nin çatışmazlığı Kron xəstəliyi zamanı müşahidə edilir [18].

Defenzinlərin bakteriosid təsirinin klassik mexanizmi məsələlərin əmələgəlmə nəzəriyyəsidir. Bu məsələ nəzəriyyəsinə görə yüklü AMP-lər (-) yüklənmiş bakterial membranın səthində yerləşən lipopolisaxaridlərə, fosfolipidlərə yaxınlaşır, transmembran məsələlər əmələ gətirərək hüceyrənin təmliğini pozur, bakteriyanın lizisinə səbəb olur [10,11].

Defenzinlər iltihabəddəci sitokinlərin sintezini tənzimləmək qabiliyyətinə malik olduqları üçün iltihab prosesini tənzimləməsində də mühüm rol oynayırlar. Polimorfnövlü hüceyrələrdə sintez edilən α -defenzinlər, xronik iltihab prosedə makrofaqalardan sitokinlərin və azot oksidinin (NO) sekresiyasını zəiflədirlər [9]. Qeyd etmək lazımdır ki, iltihab zamanı bioloji materiallarda defenzinlərin konsentrasiyasının artması onların öz hüceyrələrinə qarşı sitopatik təsirin qarşısını alınmasında çətinliklər yərinir [10,16].

Defenzinlər tənzimləyici xüsusiyyətə malikdirlər [10,18,19]. HNP-lər adaptiv immunitetin effektivliyini təmin edə bilirlər. HNP yetişməmiş dendrit hüceyrələr, CD4+/CD45RA+ və CD8+himfositləri üçün, HBD isə CD4+/CD45RO+himfositləri və dendrit hüceyrələri üçün xemoatrantat ola

bilirlər. Eyni zamanda HBD-2 neytrofilər üçün potensial xemoatrankant hesab edilir. Bununla da iltihab ocağına daha çox neytrofilər cəlb olunur. Defenzinlər çox az konsentrasiyalarda (10-100 dəfə az) xematoksik təsir göstərə bilirlər ki, bu da mikrobların məhvina kifayət etmir [10, 16, 19].

Neonatal sepsis zamanı qanda sitokininlərin qatılığı kəskin dərəcədə artır. Bu hal həttə kəskin faza züalllarının artmasından əvvəl baş verir. Yenidöğülumlərdə bakterial infeksiyaya qarşı cavab reaksiyası kimi bəzi sitokininlərin (IL-1 β , 6, 8, TNF α) qandakı qatılığı daha sürətlə artır. Bu artım həttə yenidöğülumlərdə sepsisin simptomlarından qabaq müşahidə edilə bilər. Sitokinlər plasentara bəryerdən keçmədiyinə görə, göbək ciyəsindən götürülən qan nümunələrində bu sitokininlərin artması müşahidə edilir. Bu da sonradan yenidöğülumlərdə həyatın ilk saatlarında

sepsisin inkişafı haqqında müəyyən fikir söyləməyə imkan verir. Sitokininlərin müəyisən sepsisin sonradan başlanmasını proqnozlaşdırmağa imkan verir. Bunlardan interleykin-6 və interleykin-8 daha informativ hesab edilir. Qanda interleykin-6-nın qatılığı erkən başlamış sepsis zamanı daha çox artır. Interleykin-8 isə iltihab törədicisi sitokin olub, neytrofilərin aktivləşməsinə və xematoksikləşməsinə sürətəndirir. Interleykin-8 sepsisin markeri olmaqla infeksiyanın ciddiliyindən xəbər verir.

Bələliklə, ədəbiyyat məlumatları anadangəlmə immunitetin molekulyar amili kimi AMP-nin çoxfunksiyallığı haqqında fikir yürütməyə imkan verir, onların bir çox xəstəliklərin, eyni zamanda NS-nin diaqnostikasına və müalicəsinə yeni spektrlər açır. Məhz bu cəhətdən AMP-nin hərtərəfli tədqiqi tibbdə aktual məsələlərdən biri olaraq qalır.

REFERENCES

1. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, p. 840.
2. Bone R.C. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management // *Clin. Chest Med.*, 1996, vol. 17, p. 175-181.
3. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 6, p. 2.
4. Hornik C.P., Fort P., Clark R.H., Watt K., Benjamin D.K., Jr., Smith P.B., Manzoni P., Jacqz-Aigrain E., Kaguelidou F., Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units // *Hum. Dev.*, 2012, vol. 88 (2), S69-74. doi: 10.1016/S0378-3782 (12) 70019.
5. Cole C.R., Hansen N.I., Higgins R.D., Bell E.F. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development's Neonatal Research Network. Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure // *J. Pediatr.*, 2012, vol. 160 (1), p. 54-59.
6. Sharma R., Hudak M.L. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future // *Clin. Perinatol.*, 2013, vol. 40 (1), p. 27-51. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.012
7. Stoll B.J., Hansen N.I., Sañchez P.J., Faix R.G., Poindexter B.B., Van Meurs K.P., Bizzarro M.J., Goldberg R.N., Frantz I.D., 3rd., Hale E.C. et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues // *Pediatrics*, 2011, vol. 127(5), p. 817-826. doi: 10.1542/peds.2010-2217
8. Tanaka T., Rahman M., Battur B., Boldbaatar D., Liao M. et al. Parasitocidal activity of human α -defensin-5 against *Toxoplasma gondii* // *In vitro cell and developmental biology – animals*, 2010, vol. 46 (6), p. 560-565. doi: 10.1007/s11626-009-9271-9-560 p.
9. Miles K., Clarke D.J., Lu W., Sibinska Z. et al. Dying and necrotic neutrophils are anti-inflammatory secondary to the release of α -defensins // *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, p. 2122-2132.
10. Vudikhina A., Pinegin B V. Defenziny — multifunksionalniye kationnyye peptidy cheloveka [Defensins — multifunctional cationic peptides of a person] // *Immunopatologiya, allergologiya* [Immunopathology, Allergology], 2009, No 2, p. 31-40.
11. Hornik C.P., Benjamin D.K., Becker K.C., Benjamin D.K., Jr., Li J., Clark R.H., Cohen-Wolkowicz M., Smith P.B. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis // *Pediatr. Infektsion Dis. J.*, 2012, vol. 31, p. 799-802. doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c
12. Abaturov A.Ye. Kationnyye antimikrobnyye peptidy sistemy nespetsificheskoy zashchity respiratornogo trakta: defenziny i kateletsidiny [Cationic antimicrobial peptides of the system of nonspecific protection of the respiratory tract defensins and cathelicins] // *Teoretichna medicina* [Theoretical Medicine], 2011, No 7, p. 161-170.
13. Lebedeva O.P., Rudykh N.A., Polyakova I.S. et al. Antimikrobnyye peptidy — pervaya liniya antiinfektsionnoy zashchity zhenskikh polovyykh putey [Antimicrobial peptides — the first line of anti-infection protection of female

- genital tract] // *Nauchnyye vedomosti BelGU. Seriya Meditsina. Farmatsiya* [Scientific statements of BelSU. Series Medicine. Pharmacy], 2010, No 22, Issue 12, p. 25-30.
14. Efendiyev A.M., Azizova G.I., Dadashova A.R., Guseynova G.R. Endogennyye antimikrobnyye peptidy pri razlichnykh patologiyyakh [Endogenous antimicrobial peptides in various pathologies] // *Azerbaijan Medical Journal*, 2011, No 4, p. 115-122.
15. Aleshina G.M., Kokryakov V.N., Shamova O.V., Orlov D.S. et al. Sovremennaya kontsepsiya o antimikrobnykh peptidakh kak molekulyarnykh faktorakh immuniteta [The modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of immunity] // *Meditsinskiy akademicheskyy zhurnal* [Medical Academic Journal], 2010, No 4, p. 149-160.
16. Grishin D.V., Sokolov N.N., Defenziny yestestvennyye peptidy antiivotiki vysshikh eukariot [Defensins, natural peptide antibiotics of higher eukaryotes] // *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry], 2014, vol. 60, No 4, p. 438-447.
17. El-Badry A., Sedrak H., Rashed L. FaecalCalprotectin in Differentiating between Functional and Organic Bowel Diseases // *Arab Journal of Gastroenterology*, 2010, vol. 11, p. 70-73.
18. Shekhina O.B. Chto izmenilos' v lechenii bolezni Krona za 6 let [What has changed in the treatment of Crohn's disease over 6 years] // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy], 2011, No 1, p. 16-17.
19. Bedi T., Mahendra J., Ambalavanan N. De-fensins in periodontal health // *Indian J. Dent Res.*, 2015, vol. 26, No 4, p. 340-344.

Керимова Н.Т.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ДЕФЕНЗИНОВ, ЭНДОТОКСИНОВ И ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ СЕПСИСЕ

Кафедра биохимии Азербайджанского медицинского университета, Баку

Резюме. Статья посвящена обзору литературы касательно изменений концентрации дефензинов, эндотоксинов и цитокинов в крови при сепсисе у недоношенных детей, а также диагностической значимости этих изменений. Для решения этой проблемы автор изучил данные современной литературы и сравнительно сопоставил их с фактами из клинической практики. По мнению автора, изучение multifunctional функций антимикробных пептидов, дефензинов и цитокинов может стать важным прорывом в диагностике и лечении сепсиса.

Karimova N.T.

DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINING THE LEVEL OF DEFENSINS, ENDOTOXINS AND CYTOKINES IN BLOOD SERUM OF BLOOD IN PRETERM CHILDREN AT SEPSIS

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article is devoted to a review of the literature on changes in the concentration of defensins, endotoxins and cytokines during sepsis in the blood of preterm infants, as well as the diagnostic significance of these changes. To solve this problem, the author studied the data of modern literature and compared them with the facts from clinical practice. According to the author, the study of multifunctional functions of antimicrobial peptides, defensins and cytokines can be an important breakthrough in the diagnosis and treatment of sepsis.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Karimova Nazlı Tələt qızı, K.Y.Fərcəova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun Elmi-Diaqnostik Tədqiqatlar Laboratoriyası

E-mail: etlaboratoriya@mail.ru

Rayçı: b.e.d., prof. G.İ.Əzizova