UOT: 616-053.2:616.12-089

Anadangəlmə ürək qüsurlarında immun sistem pozuntuları və apoptoz markerlərinin qarşılıqlı əlaqəsi: klinik və biomolekulyar təhlil

L.V. Məmmədova
Azərbaycan Tibb Universiteti,
II Müalicə-profilaktika fakultəsinin II Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı

Müəllifin elektron poçt ünvanı: mammadovaleyla@hotmail.com

Açar sözlər: anadangəlmə ürək qüsurları, immun disbalans, apoptoz, CD95, TNF-α, IL-6, HLA-DR
Ключевые слова: врожденные пороки сердца, иммунный дисбаланс, апоптоз, CD95, TNF-α, IL-6, HLA-DR
Key words: congenital heart defects, immune imbalance, apoptosis, CD95, TNF-α, IL-6, HLA-DR

Anadangəlmə ürək qüsurları (AÜQ) dünyada uşaq yaşlarında müşahidə olunan ən ciddi və mürəkkəb orqanogenez pozuntularından biri hesab olunur. Bu patologiyalar yalnız anatomiya və hemodinamika ilə məhdudlaşmır, eyni zamanda immunoloji və hüceyrəvi səviyyədə çoxsaylı dəyişikliklərə səbəb olur. Son illərdə aparılan elmi tədqiqatlar göstərmişdir ki [3], AÜQ-li uşaqlarda immun sistemin aktivliyi və apoptotik mexanizmlər arasında kompleks qarşılıqlı əlaqə mövcuddur. Bu dəyişikliklər, xüsusilə xroniki hipoksiya ilə müşayiət olunan sianotik formalar zamanı daha qabarıq şəkildə təzahür edir.

Apoptoz - hüceyrələrin genetik kodlaşdırılmış şəkildə tənəzzülüdür [4,5] və toxuma homeostazının qorunmasında mühüm rol oynayır. Bu prosesin pozulması və ya həddindən artıq aktivləşməsi toxuma zədələnməsinə, iltihabi reaksiyaların artmasına və orqan disfunksiyasına səbəb ola bilər. AÜQ kontekstində bu, xüsusilə miokard toxumasının remodellasiyası və sistemik iltihabi vəziyyətin inkişafı ilə əlaqələndirilir.

T-limfosit alt qruplarının [6,7] (CD3+, CD4+, CD8+), apoptoz stimulyatorlarının (CD95/Fas), aktivasiya markerlərinin (HLA-DR) və proinflamator sitokinlərin (TNF-α, IL-6) səviyyələri AÜQ-li uşaqlarda xəstəliyin gedişi və proqnozu haqqında mühüm informasiya daşıyır. Bu markerlərin dinamikası yalnız sistemik immun cavabın deyil, həm də lokal toxuma iltihabının göstəricisi kimi çıxış edir. Əldə olunan məlumatlar, xəstəliyin erkən mərhələdə aşkarlanması, riskin qiymətləndirilməsi və fərdiləşdirilmiş müalicə yanaşmalarının tətbiqi üçün praktiki əhəmiyyət kəsb edir.

Bundan əlavə, İmmunitet Reaktivlik İndeksi (IRI) kimi inteqrativ göstəricilər immun sistemin kompensasiya və ya disfunksiya vəziyyətini qiymətləndirməyə imkan verir. Bu göstəricilərin birgə təhlili, immunoloji profilin daha dəqiq formalaşdırılmasına və kliniki qərarların optimallaşdırılmasına xidmət edə bilər.

Bu məqalədə məqsəd, AÜQ-li uşaqlarda immun sistemin funksional vəziyyətini və apoptoz proseslərinin intensivliyini qiymətləndirmək, markerlər arasında statistik və bioloji əlaqələri araşdırmaq və bu göstəricilərin kliniki əhəmiyyətini dəyərləndirməkdir. Aparılan tədqiqat həm a-sianotik, həm də sianotik formaları müqayisəli şəkildə təhlil etməklə, immunoloji pozğunluqların dərəcəsini və onların apoptozla əlaqəsini aydınlaşdırmağı hədəfləyir.

Tədqiqatın materiallar və metodları. Bu tədqiqat prospektiv və müşahidə xarakterli olub, 2019-2024-cü illər ərzində ixtisaslaşdırılmış pediatrik kardioloji şöbədə həyata keçirilmişdir. Tədqiqatın məqsədi anadangəlmə ürək qüsurları (AÜQ) olan uşaqlarda immun sistemin vəziyyətini və apoptozla bağlı markerlərin səviyyəsini qiymətləndirmək, bu göstəricilər arasındakı qarşılıqlı əlaqələri və onların klinik əhəmiyyətini araşdırmaq olmuşdur.

Araşdırmaya cəmi 100 uşaq daxil edilmişdir. Onlar yaş və cins üzrə uyğunlaşdırılmış şəkildə üç əsas qrupa bölünmüşdür:

Kontrol qrupu – 20 sağlam uşaq;

A-sianotik AÜQ qrupu – 33 pasiyent;

Sianotik AÜQ qrupu – 47 pasiyent.

Daxilolma meyarları: AÜQ-nin diaqnozu pediatrik kardioloq tərəfindən klinik və ekokardioqrafik müayinəyə əsasən təsdiqlənmiş, 0–17 yaş aralığında olan uşaqlar. İstisna meyarları: kəskin infeksiya, sistemik otoimmün xəstəliklər və ya əvvəlcədən immunmodulyator müalicə alan uşaqlar.

Bioloji nümunələrin toplanması venoz qan əsasında həyata keçirilmiş və aşağıdakı laborator analizlər aparılmışdır:

Axın sitometriya ilə T-limfosit subpopulyasiyaları: CD3+, CD4+, CD8+, CD95 (Fas), HLA-DR, CD19, CD16/56;

ELISA (İmmunoferment analiz) ilə sitokinlərin səviyyəsi: TNF-α, IL-6;

Klinik analizlər: limfosit və leykosit sayı, İmmunitet Reaktivlik İndeksi (IRI) hesablanmışdır.

Avadanlıqlar və reagentlər:

Axın sitometriya cihazı: EPICS XL™ (Beckman Coulter)

ELISA cihazı: StatFax 4200 (Awareness Technology Inc.)

Test dəstləri: BioSource International Inc.

Statistik təhlil üçün IBM SPSS Statistics 26.0 proqramından istifadə olunmuşdur. Normal bölgü təhlili üçün Shapiro–Wilk testi, qruplararası müqayisələr üçün Kruskal–Wallis və Mann–Whitney testləri, dəyişənlər arasında əlaqənin qiymətləndirilməsi üçün isə Spearman r-korrelyasiya analizi tətbiq edilmişdir. $p<0.05$ statistik əhəmiyyətli hesab olunmuşdur.

Tədqiqat yerli etik komissiyanın təsdiqi ilə həyata keçirilmiş və iştirakçıların valideynlərindən yazılı razılıq alınmışdır.

Nəticələr. Tədqiqat nəticələrinə əsasən, anadangəlmə ürək qüsurları olan uşaqlarda immun sistemin funksional göstəriciləri və apoptozla əlaqəli markerlərdə ciddi dəyişikliklər müşahidə olunmuşdur. Bu dəyişikliklər xüsusilə sianotik AÜQ formalarında daha qabarıq olmuşdur.

T-limfosit subpopulyasiyalarış CD3+ ümumi T-limfositlərin səviyyəsi kontrol qrupda 62.4±5.1% olduğu halda, a-sianotik AÜQ-də bu göstərici 56.8±6.2%, sianotik AÜQ-də isə 49.7±7.5% olmuşdur ($p<0.01$). CD4+ T-yardımçı hüceyrələrin səviyyəsində də azalma qeydə alınmışdır: kontrolda 38.2±4.4%, a-sianotiklərdə 32.6±5.0%, sianotiklərdə isə 27.3±6.1% ($p<0.001$). CD8+ sitotoksik hüceyrələrin səviyyəsi a-sianotiklərdə yüksələrək 27.1±4.7%, sianotiklərdə isə 25.4±4.5% təşkil etmişdir. CD4/CD8 nisbəti hər iki AÜQ qrupunda normadan aşağı düşmüş, sianotiklərdə bu nisbət 1.2-yə qədər enmişdir.

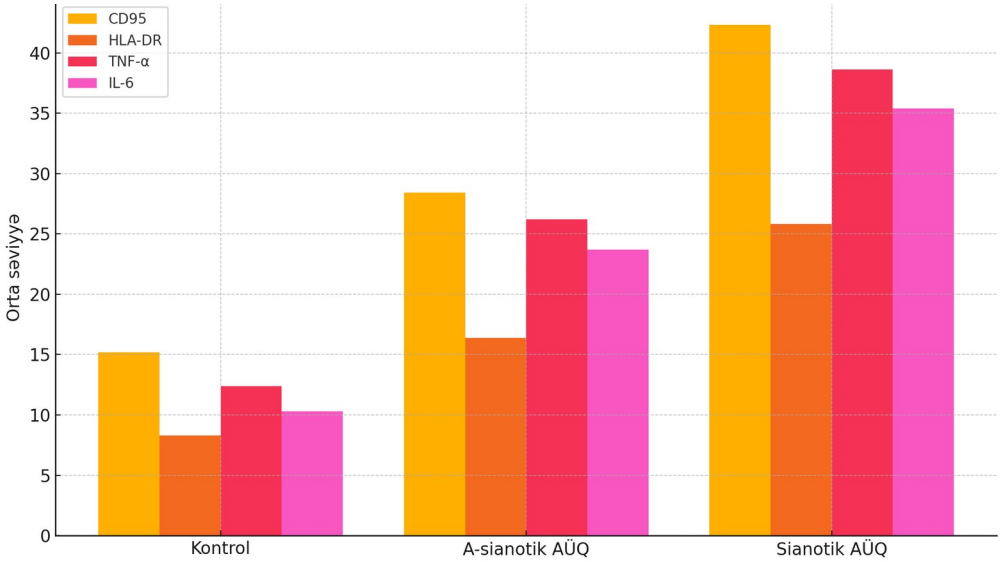
Apoptoz və aktivasiya markerləri. CD95 (Fas) markerinin ekspressiyası AÜQ-li uşaqlarda artmışdır, xüsusilə sianotiklərdə bu göstərici 42.3±6.7% olmuşdur. A-sianotiklərdə 28.4±5.9%, kontrolda isə yalnız 15.2±4.3% qeydə alınmışdır ($p<0.001$). HLA-DR ifadəsi də oxşar tendensiya göstərmişdir: sianotiklərdə 25.8±4.6%, a-sianotiklərdə 16.4±3.9%, kontrolda isə 8.3±2.7% ($p<0.01$).

İltihabi sitokinlər: TNF-α və IL-6. İltihabönü sitokinlər – TNF-α və IL-6 – AÜQ-lə əlaqəli immun aktivliyin əsas göstəriciləri kimi önə çıxmışdır. TNF-α səviyyələri sianotik AÜQ-də 38.6±6.5 pg/ml, a-sianotiklərdə 26.2±5.3 pg/ml, kontrol qrupda isə 12.4±3.1 pg/ml olmuşdur ($p<0.001$). IL-6 sitokininin səviyyəsi də analoji şəkildə artaraq sianotiklərdə 35.4±7.2 pg/ml, a-sianotiklərdə 23.7±6.4 pg/ml və kontrolda 10.3±3.6 pg/ml ($p<0.001$) təşkil etmişdir.

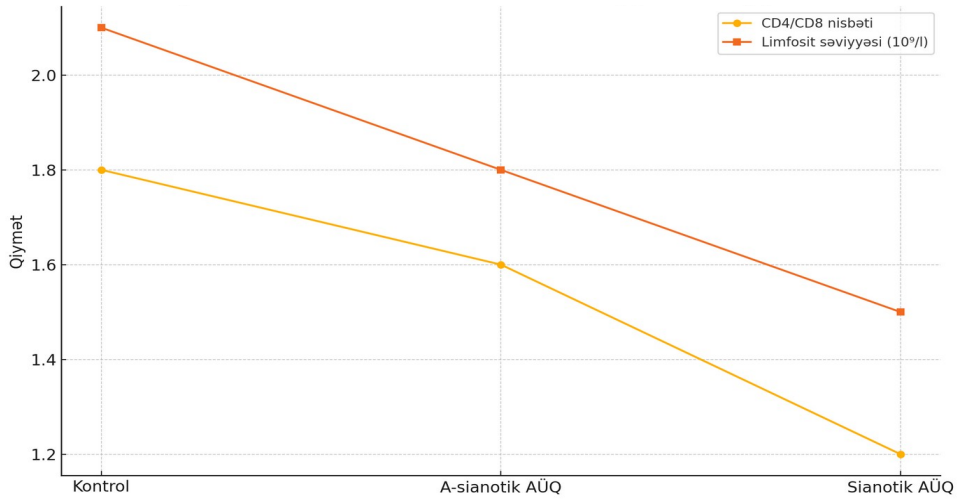
Ümumi immun göstəricilər və IRI. İmmunitet Reaktivlik İndeksi (IRI) kontrol qrupda 1.12±0.1, a-sianotiklərdə 1.32±0.2 və sianotiklərdə 1.48±0.3 olmuşdur. Limfosit səviyyəsi sianotiklərdə nəzərəçarpacaq dərəcədə azalmışdır (ortalama 1.5×10^9/l), bu da immunosupressiv fonda baş verən kompensator reaksiyaları əks etdirə bilər. Leykosit səviyyəsində isə statistik əhəmiyyətli fərq müşahidə olunmamışdır.

CD4/CD8 nisbəti və limfosit səviyyəsinin qruplar üzrə dəyişmə dinamikası təqdim olunur. Sianotik pasiyentlərdə CD4/CD8 nisbəti daha aşağı və limfosit səviyyəsi daha az müşahidə olunmuşdur, bu da immun tənzimləyici balansın pozulmasına dəlalət edir. Cədvəl 1-də əsas immun və apoptoz markerlərinin orta göstəriciləri qruplar üzrə təqdim olunur. Sianotik AÜQ-li uşaqlarda CD95, HLA-DR, TNF-α və IL-6 səviyyələrinin yüksəkliyi, eləcə də CD4/CD8 nisbətinin azalması xəstəliyin gedişində immun və apoptoz pozğunluqlarının rolunu vurğulayır.

Müzakirə. Tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, anadangəlmə ürək qüsurları olan uşaqlarda immun sistemin funksional göstəriciləri və apoptozla əlaqəli biomarkerlərdə ciddi dəyişikliklər mövcuddur. Bu dəyişikliklər əsasən immun balansın pozulması, sistemik iltihabın güclənməsi və hüceyrəvi ölüm proseslərinin aktivləşməsi ilə xarakterizə olunur.



Qrafik 1. CD95, HLA-DR, TNF-α və IL-6 markerlərinin qruplar üzrə səviyyələri



Qrafik 2. CD4/CD8 nisbəti və limfosit səviyyəsinin dəyişməsi

Sianotik AÜQ formaları zamanı müşahidə olunan hipoksiya fonunda CD3+, CD4+ və CD8+ T-limfositlərdə qeydə alınan dəyişikliklər, immun sistemin kompensator cavabının zəifləməsini və tənzimləyici mexanizmlərin pozulmasını əks etdirir. Xüsusilə, CD4+ hüceyrələrinin səviyyəsinin kəskin azalması və CD4/CD8 nisbətinin aşağı düşməsi T-yardımçı funksiyanın zəifləməsini göstərir və infeksiyalara qarşı həssaslığın artması ilə nəticələnə bilər.

CD95 (Fas) markerinin yüksək ekspressiyası, apoptotik proseslərin AÜQ-lərdə əsas tənzimləyici amillərdən biri olduğunu sübut edir. Bu proses toxumalarda miokardial hüceyrələrin proqramlaşdırılmış ölümü ilə

nəticələnərək remodellasiyanı sürətləndirə və ürək funksiyasını poza bilər. HLA-DR markerinin artması isə [10,11] T-limfositlərin aktivləşmə səviyyəsini əks etdirir və iltihabi siqnallaşmanın intensivliyini göstərir.

Cədvəl

Tədqiqat qrupları üzrə əsas immun və apoptoz markerlərinin orta göstəriciləri

Qrup	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD95 (%)	HLA-DR (%)	CD4/CD8	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IRI	Limfosit (10^9/l)
Kontrol	62.4	38.2	23.4	15.2	8.3	1.8	12.4	10.3	1.12	2.1
A-sianotik AÜQ	56.8	32.6	27.1	28.4	16.4	1.6	26.2	23.7	1.32	1.8
Sianotik AÜQ	49.7	27.3	25.4	42.3	25.8	1.2	38.6	35.4	1.48	1.5

TNF-α və IL-6 kimi proinflamator sitokinlərin yüksək səviyyədə olması [6,9,15], AÜQ-lə əlaqəli sistemik iltihabın mühüm komponentlərindən biridir. Bu sitokinlər hipoksik şəraitdə miokard toxumasına əlavə zədə vuraraq apoptozu daha da gücləndirə bilər. Bu hal sianotik pasiyentlərdə daha qabarıq şəkildə müşahidə olunmuş və nəticələrdə sitokin səviyyələrinin əhəmiyyətli yüksəlişi ilə təsdiqlənmişdir.

Spearman korrelyasiya analizi [8,11] CD95 və TNF-α, eləcə də IL-6 ilə HLA-DR arasında güclü pozitiv əlaqə olduğunu göstərmişdir. Bu əlaqələr immun sistem və apoptoz proseslərinin qarşılıqlı təsirini və bir-birini gücləndirmə potensialını əks etdirir. Digər tərəfdən, CD4/CD8 nisbəti ilə bu markerlər arasında mənfi korrelyasiya immun tənzimləmənin zəifləməsinin apoptozun aktivliyinə təsir etdiyini göstərir.

Eyni zamanda, İmmunitet Reaktivlik İndeksi (IRI) sianotik AÜQ-lərdə nəzərəçarpacaq artım göstərmişdir. Bu, ümumi immun reaktivliyin artması ilə yanaşı, disfunksional və qeyri-effektiv cavabların formalaşmasını da əks etdirə bilər. Limfosit səviyyəsində azalma isə immun sistemin resurslarının tükənməsi və xroniki iltihab fonunda yaranan immunosupressiya ilə izah oluna bilər.

Bu nəticələr, AÜQ-li uşaqlarda immunopatoloji proseslərin kompleks xarakter daşıdığını və yalnız struktur qüsurların deyil, həm də sistemik bioloji mexanizmlərin xəstəliyin gedişində mühüm rol oynadığını göstərir. Beləliklə, immun və apoptoz markerlərinin birgə təhlili klinik praktikada daha dəqiq diaqnostika və fərdiləşdirilmiş müalicə modelləri üçün əsas yarada bilər [14,16].

Tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, anadangəlmə ürək qüsurları olan uşaqlarda immun sistemin funksional göstəriciləri və apoptozla əlaqəli biomarkerlərdə ciddi dəyişikliklər mövcuddur. Beləliklə, immun və apoptoz markerlərinin birgə təhlili klinik praktikada daha dəqiq diaqnostika və fərdiləşdirilmiş müalicə modelləri üçün əsas yarada bilər [14,16].

Nəticə və praktik əhəmiyyət. Aparılan tədqiqat nəticəsində anadangəlmə ürək qüsurları (AÜQ) olan uşaqlarda immun sistem aktivliyi və apoptoz prosesləri arasında güclü qarşılıqlı əlaqənin mövcudluğu müəyyən edilmişdir. Alınan nəticələr aşağıdakı əsas məqamları önə çıxarır:

1. İmmun disbalans: CD3+, CD4+ və CD4/CD8 nisbətində müşahidə olunan dəyişikliklər, xüsusilə sianotik pasiyentlərdə immun sistemin tənzimləyici qabiliyyətinin zəifləməsinə işarə edir.
2. Apoptozun aktivliyi: CD95 markerinin yüksək ekspressiyası AÜQ-li uşaqlarda hüceyrəvi apoptozun intensivləşdiyini göstərir və bu, toxuma səviyyəsində destruktiv dəyişikliklərin baş verməsi ilə nəticələnə bilər.
3. İltihabi cavab: TNF-α və IL-6 kimi sitokinlərin səviyyəsində müşahidə olunan əhəmiyyətli artım, AÜQ ilə müşayiət olunan sistemik iltihabın biomolekulyar əsaslarını təsdiqləyir.
4. İmmunitet Reaktivlik İndeksi (IRI): IRI-nin sianotik pasiyentlərdə yüksək olması, immun aktivliyin qeyri-effektiv formaya keçməsi və xroniki iltihabın rolunu göstərir.
5. Klinik tətbiq perspektivləri: CD95, HLA-DR, TNF-α və IL-6 kimi biomarkerlər, AÜQ-li pasiyentlərdə xəstəliyin erkən mərhələdə diaqnostikası, riskin proqnozlaşdırılması və immunomodulyator müdaxilələrin planlaşdırılması üçün potensial göstəricilər hesab edilə bilər.

Bu nəticələr, AÜQ-li uşaqlarda immunoloji profilin kompleks şəkildə təhlil olunmasının və biomarker əsaslı yanaşmaların gələcəkdə klinik praktikaya inteqrasiyasının zəruri olduğunu sübut edir. Nəticə etibarilə, immun-apoptoz göstəricilərinin çoxparametrli qiymətləndirilməsi fərdiləşdirilmiş müalicə modellərinin inkişaf etdirilməsi üçün etibarlı baza yaradır.

ƏDƏBİYYAT

1. Əsgərova Ş.R. Uşaqlarda immun sistem pozğunluqları və kardioloji patologiyalar. Bakı: Tibbi Nəşriyyat,2018.
2. Qasımov A.İ. Pediatriyada iltihab və apoptoz markerlərinin diaqnostik əhəmiyyəti // Azərbaycan Tibb Jurnalı. 2021, N3, s.25-30.
3. Swanson E.C. et al. Immune dysregulation and congenital heart disease: mechanisms and markers // J Pediatr Cardiol., 2022, 43(2), s.145-153.
4. Kim C.J. et al. Apoptotic pathways in cyanotic congenital heart disease // Cardiovasc Pathol., 2021, 52, 107306.
5. Luo Y. et al. Role of cytokines in heart remodeling in pediatric patients // Int J Mol Sci., 2020, 21(4), p.1342.
6. Ahmed R. et al. TNF-α and IL-6 as predictors of heart dysfunction in children with CHD // Cytokine. 2023, 162, 156055.
7. Ghosh S. et al. Flow cytometry in pediatric cardiology: applications and future perspectives // Clin Chim Acta, 2022, 532, p.101-107.
8. Patel R.K. et al. Fas (CD95) signaling in cardiac development and disease // J Immunol Res., 2019, 2019, 5631401.
9. Wang H. et al. Elevated IL-6 correlates with poor outcome in CHD patients // Pediatr Res., 2021, 89(3), p.412-419.
10. Romero T. et al. HLA-DR and immune response modulation in congenital defects // J Clin Immunol., 2020, 40(6), p.879-887.
11. Lin X. et al. Biomarkers of immune activation in congenital cardiomyopathy. Cardiol Young. 2024;34(1):98–105.
12. Ma Y, et al. Immune markers in pediatric heart failure // Am J Transl Res., 2020, 12(10), 6673-6680.
13. Zhao L. et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in CHD // Free Radic Biol Med., 2019, 139, p.122-130.
14. Lee S.H. et al. Role of immune cells in hypoxic cardiac injury // Exp Mol Med., 2021, 53(6), p.897-907.
15. Torres-Ruiz J. et al. Inflammatory signatures in congenital heart disease // Front Immunol., 2022, 13, 867248.
16. Noh J. et al. Targeting TNF in pediatric cardiovascular disease // Curr Opin Pediatr., 2023, 35(2), p.124-130.
17. Balakrishnan P. et al. Apoptosis-related genes in congenital cardiac defects // PLoS One, 2025, 20(1), e0278894.

Резюме

Взаимодействие между нарушениями иммунной системы и маркерами апоптоза при врожденных пороках сердца: клинический и биомолекулярный анализ

Л.В. Мамедова

Врожденные пороки сердца (ВПС) связаны не только со структурными аномалиями, но и со значительной иммунной дисрегуляцией и повышенной апоптотической активностью. Целью данного исследования была оценка связи между иммунным статусом и апоптозом у детей с ВПС и изучение клинической значимости выбранных биомаркеров. В исследовании приняли участие 100 детей, разделенных на контрольную, ацианотичную и цианотичную группы ВПС. Для оценки уровней CD3, CD4, CD8, CD95, HLA-DR, TNF-α и IL-6 использовались проточная цитометрия и ИФА. Статистический анализ проводился с использованием SPSS 26.0. Дети с цианотичными ВПС показали значительно более низкие показатели CD4+ и соотношения CD4/CD8, а также повышенную экспрессию CD95 и HLA-DR. Уровни TNF-α и IL-6 были заметно повышены в обеих группах CHD, с самыми высокими уровнями в цианотической подгруппе. Значительные корреляции наблюдались между апоптотическими и

воспалительными маркерами. Иммунные и апоптотические маркеры обеспечивают критически важное понимание патогенеза и прогрессирования ВПС. Эти результаты предполагают потенциальное применение в ранней диагностике, стратификации пациентов и разработке персонализированных терапевтических стратегий.

Summary
Interaction between immune system disorders and apoptosis markers in congenital heart defects: clinical and biomolecular analysis
L.V. Mammadova

Congenital heart defects (CHD) are associated not only with structural abnormalities but also with significant immune dysregulation and enhanced apoptotic activity. This study aimed to evaluate the relationship between immune status and apoptosis in children with CHD and to explore the clinical relevance of selected biomarkers. The study involved 100 children divided into control, acyanotic, and cyanotic CHD groups. Flow cytometry and ELISA were used to assess CD3, CD4, CD8, CD95, HLA-DR, TNF-α, and IL-6 levels. Statistical analyses were performed using SPSS 26.0. Children with cyanotic CHD exhibited significantly lower CD4+ counts and CD4/CD8 ratios, alongside increased CD95 and HLA-DR expression. TNF-α and IL-6 levels were markedly elevated in both CHD groups, with the highest levels in the cyanotic subgroup. Significant correlations were observed between apoptotic and inflammatory markers. Immune and apoptotic markers provide critical insight into the pathogenesis and progression of CHD. These findings suggest potential applications in early diagnosis, patient stratification, and the development of personalized therapeutic strategies.

Daxil olub: 18.12.2024