

AZ ÇƏKİ İLƏ DOĞULMUŞ UŞAQLARDA BRONX-AĞCIYƏR DİSPLAZİYASININ PATOGENEZİNDƏ MATRİKS METALLOPROTEİNAZALARIN VƏ APOPTOZ MARKERLƏRİNİN ROLU.

Mürsəlova Z.Ş.

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Az çəki ilə doğulmuş uşaqlarda bronx-ağciyər displaziyasının inkişaf mexanizmi və formalaşması, onun gediş variantları və nəticələri haqqında məlumatlar kifayət qədər deyil; bu qrup uşaqlarda ağciyər toxumasının fibrozlaşma müddəti və onun mexanizmi hərtərəfli öyrənilməmişdir. Az çəki ilə doğulmuş, neonatal dövrdə süni ventilyasiya aparılmış uşaqlarda ağciyər toxumasının barotravma, volutravma, atelektotravma riski, bu uşaqlarda BAD-ın inkişaf mexanizmi, metalloproteinazaların və apoptoz markerlərinin bu prosesdə rolu tam öyrənilməmişdir.

Açar sözlər: ekstrasellulyar matriks, metalloproteinaza, apoptoz markerləri.

Bronx-ağciyər displaziyası (BAD) müasir pediatriyanın aktual problemlərindən olub az çəki ilə doğulan uşaqlarda morfofunktional yetişməmiş ağciyərdə inkişaf edən polietiolojiyalı xronik xəstəlikdir [1-3]. Müəyyən edilmişdir ki, BAD zamanı ağciyər toxumasında aktiv proteoliz nəticəsində inkişaf edən əvəzedici fibroz, həmçinin lokal emfizematoz dəyişikliklər xəstəliyin klinik gedişini şərtləndirir [4,5].

Son zamanlar ağciyər toxumasının ekstrasellulyar matriksində gedən struktur dəyişikliklərin biokimyəvi aspektdə öyrənilməsi, matriks metalloproteinazaların ayrı-ayrı xəstəliklərin formalaşmasında rolunun tədqiqi xüsusi maraqlıdır [6,7]. Matriks metalloproteinazalar (MMP) strukturuna görə sinkdən asılı endopeptidazalar qrupuna aid olan, ekstrasellulyar matriks (ESM) və bazal membranı deqradasiya edən, fibrilyar kollageni denaturasiya edən proteolitik fermentlərdir [8,9].

Hazırda BAD-ın patogenezinə ESM-in zədələnməsi ilə müşahidə olunan proteoliz və ağciyər parenximasında remodeləşmə ilə gedən alveolyarizasiyanın reduksiyasına böyük əhəmiyyət verilir [9,10]. Müəyyən edilmişdir ki, BAD zamanı ağciyər toxumasının fibrozlaşmasında proteolitik aktivliyə malik ESM komponentlərinin deqradasiyası baş verir; bu prosesdə MMP və onların toxuma inhibitorları (MMPTİ), həmçinin apoptoz mühüm rol oynayır [10,11].

BAD zamanı apoptoz prosesi və onun parametrlərinin öyrənilməsi xüsusi maraqlıdır.

Məlumdur ki, apoptozun mitoxondrial yolu onun transmembran potensialının, membran yolu isə plazmatik membranın dəyişilməsi ilə xarakterizə olunur. Mitoxondridə baş verən metabolik dəyişikliklər və onun struktur pozulmaları proapoptotik faktorların, o cümlədən Citoxrom-S-nin rilizingi ilə assosiasiya olur. Sonuncu mitoxondrinin tənəffüs həlqəsinin vacib fermenti olub, apoptozun mitoxondrial yolunun reallaşmasında iştirak edən mühüm zülaldır.

Apoptozun membran yolunun markeri olan Anneksin-v fosfatidilserinlə birləşərək plazmatik membranın xarici və daxili qatında asimetrikliyin ləğv olunmasına səbəb olur. Hüceyrə səthində fosfatidilserinin eksternasiyası ilə apoptozu uğramış hüceyrənin tanınması baş verir.

Az çəki ilə doğulmuş uşaqlarda bronx-ağciyər displaziyasının inkişaf mexanizmi və formalaşması, onun gediş variantları və nəticələri haqqında məlumatlar kifayət qədər deyil; bu qrup uşaqlarda ağciyər toxumasının fibrozlaşma müddəti və onun mexanizmi hərtərəfli öyrənilməmişdir. Az çəki ilə doğulmuş, neonatal dövrdə süni ventilyasiya aparılmış uşaqlarda ağciyər toxumasının barotravma, volutravma, atelektotravma riski, bu uşaqlarda BAD-ın inkişaf mexanizmi, metalloproteinazaların və apoptoz markerlərinin bu prosesdə rolu tam öyrənilməmişdir.

Tədqiqatın məqsədi: Az çəki ilə doğulmuş südəmər uşaqlarda BAD-ın inkişaf mexanizmində MMP-nin və apoptoz markerlərinin rolunun öyrənilməsindən ibarətdir.

Tədqiqatın material və metodları.

Müayinəyə az çəki ilə doğulmuş 32 süd-əmər yaşlı uşaq cəlb olunmuşdur. Bütün uşaqlar 2 qrupa bölünmüşdür: 1-ci qrupa klassik BAD olan (surfaktant almamış) 24 uşaq, 2-ci qrupa - “yeni forma BAD” olan 8 uşaq aid edilmişdir. 1-ci qrupa aid edilmiş 4 uşaq istisna edilməklə bütün müayinə olunmuş uşaqlar vaxtından əvvəl (32 hestasiya həftəsindən az) doğulmuşdur. Müqayisə qrupuna hestasiya yaş, bədən kütləsi qruplara uyğun, BAD olmayan 20 uşaq aid edilmişdir.

Klinik müayinə ilə yanaşı, bütün uşaqlarda qan zərdabında matriks metalloproteinazalar (kollagenaza-MMP-1, jəlatinazalar MMP-2, MMP-9) və onların toxuma inhibitorları MMPTİ, apoptoz markerləri –sitoxrom-S və anneksin-V immunferment analizi (ELİSA, sandwich) ilə təyin edilmişdir.

Toplanmış materialların statistik işlənməsi variasiya üsulu ilə -statistik 6,0 proqramı ilə aparılmışdır. Parametrik göstəricilər Student t-testi, qeyri parametrik göstəricilər isə Mann-Uitni üsulu ilə qiymətləndirilmişdir, əlamətlər arasında korrelyasiya əlaqələri Spirman üsulu ilə öyrənilmişdir

Tədqiqatın nəticələri.

Müayinə olunmuş uşaqlarda anamnestik, klinik və rentgenoloji əlamətlərə əsasən BAD-ın ağırlıq dərəcəsi 62,5% halda ağır, 37,5%-orta ağır dərəcəli qiymətləndirilmişdir. Ağır dərəcəli BAD olan uşaqların anamnezində CPAP və 30%-li oksigen və ya ASV qeyd edilmiş və klinik olaraq bronxial obstruksiyanın simptomları qabarıq nəzərə çarpmışdır; rentgenoloji olaraq ağciyərlərdə havallılığın artması və torşəkilli şəbəkə müşahidə edilmişdir.

Müayinə olunmuş uşaqlarda BAD ilə müştərək gedən (komorbid) xəstəliklərin və fəsadların rastgəlmə tezliyi aşağıdakı kimi olmuşdur: pnevmoniya, intraventrikulyar qansızma-62,5%, apnoe-37,5%, arterial axacağın açıq qalması-34,3%, hipotrofiya- 31,2%, ağciyərin hipertenziyası-28,1%, anemiya-25,0%, traxeobronxomalyasiya və periventrikulyar leykomalyasiya-21,8%, ağciyərlərin anadangəlmə inkişaf qüsurları və hidrosefaliya-15,6%.

BAD olan uşaqlarda tez-tez müşahidə edilən apnoe (37,5%) və sianoz tutmaları

tənəffüs yollarının obstruksiyası və kollapsı nəticəsində yaranmış, sonra isə uzunmüddətli intubasiya və infeksiyaya məruz qalan uşaqlarda qeyd edilmişdir. Xəstəliyin kəskinləşməsi klinik olaraq ağır bronxiolit simptomlarının birgə rast gəlməsi şəklində müşahidə edilmişdir. BAD üçün spesifik “mozaik” perkutor səs ağciyərlərdə fibroz, atelektaz və bu sahələrin dəyişilmələri ilə əks olunmuşdur.

Müəyyən edilmişdir ki, 1-ci ay müddətində BAD-ın klinik gedişi dalğavari olub, morfoloji pozuntuların intensivliyindən aslıdır; 75% xəstədə 6-12 aydan sonra vəziyyət normallaşmış, 25% xəstədə isə dəyişikliklər davam etmişdir. Stabil taxipnoe, periodik stridor, təkrari pnevmoniya uşağın həyatının 1-ci ilində 2-ci ilinə nisbətən çox rast gəlməmişdir. Ağır BAD xronik tənəffüs çatışmazlığı simptomları (təngnəfəslik, sianoz) ilə xarakterizə olunmuşdur, onlar bronxobstruktiv sindromla gedən persistəedici respirator simptomlara daha çox meyilli olmuşlar; xəstəliyin kəskinləşməsi bronxit, bronxiolit və pnevmoniya şəkilində müşahidə olunmuşdur.

BAD-ın respirator təzahürlərinin rastgəlmə tezliyinin təhlili göstərmişdir ki, kəskinləşmə olmadıqda təngnəfəslik 62,5% 1-ci, 25% 2-ci qrup uşaqlarda, BAD-ın kəskinləşməsi (bronxobstruktiv sindrom epizodu) 75%-1-ci, 12,5%-2-ci qrup uşaqlarda, kəskinləşmədən kənar xırıltılar 25%-1-ci qrupda qeyd olunmuşdur. Bununla yanaşı, BAD olan uşaqların hospitalizasiyasına səbəb kəskinləşmənin 37,5% 1-ci, 12,5% 2-ci qrupda rast gəlməsidir. Pnevmoniya 25,0% 1-ci qrup uşaqlarda qeyd edilmişdir. Kəskinləşmədən kənar stabil xırıltılar və pnevmoniya 2-ci qrup uşaqlarda qeyd olunmamışdır.

Klinik müşahidələr göstərilmişdir ki, yaş artdıqca xəstəliyin əlamətləri azalır ki, bu da ağciyərlərin postnatal inkişafı, BAD-ın “müasir” gedişi, klinik heterogenlik, uşağın həyatının 1-ci ilində əlamətlərin daha qabarıq manifestasiyası və qənaətbəxş gedişi ilə əlaqədardır.

Beləliklə, südəmər yaşlı uşaqlarda BAD klinik əlamətlərin maksimal təzahürü ilə xarakterizə olunur, bu əlamətlərin içərisində kəskinləşmə daha çox qeyd olunur.

Bütün müayinə olunan uşaqların qan zər-dabında metalloproteinazaların və onların to-xuma inhibitorlarının miqdarı, həmçinin apop-tozun parametrlərinin səviyyəsi öyrənilmiş, alınan nəticələr cədvəl 1-də verilmişdir.

Cədvəldən göründüyü kimi, əsas qrupa (1-ci və 2-ci qrup) daxil olan uşaqlarda apoptoz parametrlərinin səviyyələri müqayisə qrupuna nisbətən 2-3 dəfə yüksəkdir; belə ki, həm Citoxrom-S, həm də Anneksin-V klassik BAD (1-ci qrup) olan uşaqlarda müqayisə qrupundan dürüst yüksəkdir ($P < 0,01$). 2-ci qrup (yeni BAD) uşaqlarda apoptoz marker-lərinin səviyyələri 1-ci qrup səviyyəsinə çat-masa da müqayisə qrupundan dürüst yüksək olmuşdur ($P < 0,01$).

Müəyyən edilmişdir ki, istər klassik, is-tərsə də yeni forma BAD zamanı apoptoz markerlərinin (Citoxrom-S, Anneksin-V) sə-viyyələri patoloji prosesin ağırlıq dərəcəsin-dən aslı olaraq təzahür edir və eyni istiqamətli xarakter daşıyır. Bu bioloji markerlərin səviyyələrində baş verən eyni istiqamətli dəyişikliklər proqramlaşmış hüceyrə ölümün-də biokimyəvi autorequlyasiya mexanizm-lərinin ümumi xarakterli olmasını göstərir. BAD zamanı apoptoz markerlərinin miq-darının dürüst artması ölmüş hüceyrələrin modifikasiya prosesini, onların faqositoza məruz qalmasının sürətlənməsini əks etdirir və ona görə də bu parametrləri apoptozun dərəcəsinə müəyyən edən faktor kimi hesab etmək olar.

Cədvəl 1.

BAD olan uşaqlarda apoptoz parametrləri, MMP və onların inhibitorlarının miqdarı ($M \pm m$)

Göstəricilər nq/ml	Qruplar		
	1-ci, n=24	2-ci, n=8	müqayisə qrupu, n=20
Citoxrom-S	x 0,78±0,05	x,xx 0,58±0,04	0,24±0,03
Anneksin-V	x 9,21±0,46	x,xx 8,62±0,39	4,10±0,21
MMP-1	x 7,92±0,51	x,xx 6,81±0,26	3,16±0,25
MMP-2	x 452,4±13,5	x 416,1±12,0	215,4±10,9
MMP-9	x 702,9±60,5	xx 330,5±22,5	280,6±20,6
MMPTİ	x 366,4±32,8	xx 242,023,1	202,4±18,0

Qeyd: X-müqayisə qrupu ilə müqayisədə dürüstlük ($P < 0,01$); XX-1-ci və 2-ci qrupun müqayisədə dürüstlük ($P < 0,01$).

Müəyyən edilmişdir ki, 2-ci qrup uşaqlarda metalloproteinazaların (MMP-1, MMP-9) konsentrasiyası 1-ci qrup uşaqların eyni adlı göstəricilərindən dürüst aşağıdır ($P < 0,01$); bu həmin uşaqların ağciyər parenximasında surfaktant müdafiəsinə baxmayaraq proteolitik prosesin aktivliyinin azaldığını göstərir.

Tədqiqatın nəticələri göstərir ki, BAD-ın formalaşmasının başlanğıc mərhələsində MMP-nin və onların toxuma inhibitorlarının balans sistemində ciddi qabarıq dəyişikliklər

baş verir. MMP-1-in azalması fonunda MMP-2, MMP-9 və MMPTİ-nin konsentrasiyalarının artması ola bilər ki, ekstrasellulyar matriksdə komponentlərin izomer tərkibinin pozulması, kollagen və digər zülal komponentlərin akkumulyasiyası və ağciyərdə fibroz toxumasının inkişafına səbəb olur. Ekstrasellulyar matriksdə baş verən struktur dəyişikliklər ağciyərdə patoloji remodelləşmənin səbəbi olub onun funksional çatışmazlığını şərtləndirir. Beləliklə, BAD-ın inkişafı ağciyər toxumasında baş verən remodelləşmə,

mürəkkəb biokimyəvi və struktur disbalansın nəticəsidir.

Martos R. və həmmüə. [12] fikirlərinə görə MMP-2 və MMP-9 konsentrasiyasının artması ekstrasellulyar matriksin strukturunun pozulmasına və fibrozun əmələ gəlməsinə şərait yaradır.

Alınan nəticələrə əsasən belə qənaətə gəlmək olar ki, matriks metalloproteinazalar və onların toxuma inhibitorlarının nisbətində baş verən istənilən dəyişikliklər kollagenin sintezi və parçalanması arasında olan stabil balansın pozulmasına səbəb olur və sonuncu öz növbəsində hüceyrəxarici matriksdə fibrozlaşma prosesinin başlanması kimi təzahür edir. Qeyd etmək olar ki, fibrozlaşma prosesi çoxfaktorlu və geridönməz mürəkkəb proses olub, hərtərəfli tədqiq olunmasını tələb edir.

Beləliklə, aparılmış tədqiqatın nəticələrinə əsasən belə qənaətə gəlmək olar ki, apoptoz markerləri, MMP və onların toxuma ingibi-

torları arasındakı balansın pozulması az çəki ilə doğulmuş südəmər yaşlı uşaqlarda BAD-ın inkişafının mühüm mexanizmlərindən biridir. Belə xəstələrdə ağciyər toxumasının struktur dəyişikliklərinin toxuma inhibitorları və apoptoz markerlərinin səviyyələrinin təyin olunması məqsədəuyğundur.

Nəticələr:

1. Həm klassik, həm də “yeni” forma BA D zamanı apoptoz markerlərinin (Citoxrom-S, Anneksin-V) səviyyələri patoloji prosesin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq artır və eyni istiqamətli xarakter daşıyır; sonuncu apoptoz prosesində autorequlyasiya mexanizmlərinin ümumi xarakterli olmasını göstərir.

2. BAD-ın formalaşmasının başlanğıc mərhələsində MMP-1-in azalması fonunda MMP-2, MMP-9 və MMTS-in konsentrasiyalarının artması ekstrasellulyar matriksdə struktur dəyişikliklərə, ağciyərdə patoloji remodelləşmə və fibroz toxumanın inkişafına səbəb olur.

ƏDƏBİYYAT:

1. Овсянников Д.Ю, Комлева Н.А, Оболады Т.Б.и др.Современные алгоритмы диагностики бронхолегочной дискинезии. Вопросы диагностики в педиатрии. 2011, т-3, №1, с. 12-20.
2. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia/ Am/J/Respir.Crit/CareMed. 2001;163; 1723-1729.
3. Yurttuan S., Korkmaz A., Yiğit Ş., Yurdakök M., Tekinaep G. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi; on yıllık deneyim. Çocuk Sağlığı və Hastalıkları Dergisi, 2011; 54:1-15.
4. Walsh Mc, Szeffler S, Davis J. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. Pediatrics. 2006. 117; 52-56.
5. Bradley J.S. et al. The management of community acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of American Clin. Infect. Dis 2011, 30, -P.1-5.
6. Миromanова Н.А. Изменения в системе «матриксных металлопротеаз» при гриппе у детей. Функциональные исследования 2014 №10. с.328-332.
7. Chem Q., Min J, Feng Y. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. Mediators of Inflammation. 2013. Article Id. 928315:14.
8. Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеазы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах. Сибирский медицинский журнал 2013; 2; с. 6-8.
9. Chetty A., Cao G.J., Severgnin M. et al. Role of matrix metalloproteinase-9 in hyperoxic injury in developing Lung/ Am. J. Physiol. Lung. Cell, Mol. Physiol. 2008; 295; 584-592.
10. Henry M.T, McMohon K., Mackarel A.J. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 in sercoidase and JPF/Eur. Res. PJ. 2002; 20; 1220-1227.
11. Гасанов А.Г. Апоптоз и хроническая сердечная недостаточность. Педиатрическая фармакология 2009, т-6, №4, с-32-36.

12. Martos R., Baugh J., Ledwidge M. Etce. Distolic Heart Falilure; Evidence of Increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dystunction / Cirulation, 2007, v. 115, №7. Pn. 888-895.

SUMMARY

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND APOPTOSIS MARKERS IN PATHOGENESIS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN BORN WITH LOW WEIGHT

Z.Sh.Mursalova

Scientific Research Institute named after K.Farajova

Keywords: *extracellular matrix, metalloproteinase, apoptosis markers.*

Bronchopulmonary dysplasia involves abnormal development of lung tissue. It most often affects premature babies, who are born with underdeveloped lungs. "Dysplasia" means abnormal changes in the structure or organization of a group of cells. The cell changes in BPD take place in the smaller airways and lung alveoli, making breathing difficult and causing problems with lung function. 32 early aged children involved in survey. All children were divided into 2 groups. Group 1 was classified as a classic BPD with 24 children (surfactant received), the 2nd group of 8 children with new form of BPD. All surveyed babies consist of 4 from 1 group were born prematurely (less than 32 weeks). 20 babies without BPD consisted comparative group. The levels of apoptosis markers (Cytochrome-S, ammakon-V) during both classical and new forms of BPD are increasingly related to the pathological process severity and have the same orientation; indicates the general nature of autoregulatory mechanisms in the latter apoptosis process. Increased concentrations of MMP-2, MMP-9 and MMTS in the background of MMP-1 in the initial stage of BPD formation causes the structural changes in the extracellular matrix, pathological remodeling of the lungs and the development of fibrous tissue.

Mürsəlova Zənfira Şükür qızı

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

mammadova_vrf@yahoo.com