

UOT: 618.3-06

TƏKRARLANAN HAMILƏLİK İTKİSİNİN İMMUNOGENETİK ASPEKTLƏRİ

^{1,2}Xəlilova A.V., ²Allahverdiyeva L.İ. ¹Həziyeva K.E., ¹Təhməzov E.F.,
¹Orucova G.T., ¹Abdullayeva S.H.

Azərbaycan Tibb Universiteti.

¹Elmi Araşdırmalar Mərkəzi. İmmunologiya şöbəsi.

²Allerqologiya və immunologiya kafedrası.

Müəssisənin ünvanı: AZ.1022 Azərbaycan, Bakı şəhəri, Ə.Qasımzadə küçəsi 14

Xəlilova A.V. Elektron poçt ünvanı: afakhalilova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4452-1516>

Allahverdiyeva L.İ. . Elektron poçt ünvanı: allahverdiyeva-lala@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6838-5088>

Həziyeva K.E. Elektron poçt ünvanı: konul.haziyeva@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0936-7816>

Təhməzov E.F. Elektron poçt ünvanı: elcanelcan3@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9637-1182>

Orucova G.T. Elektron poçt ünvanı: orucovagulzar400@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2064-6805>

Abdullayeva S.H. Elektron poçt ünvanı: bakinka112@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4493-1890>

Açar sözlər: *təkrarlanan hamiləlik itkisi, immunogenetik dəyişikliklər, immunoloji amillər, hamiləlik nəticələri.*

Məqalədə reproduktiv immunogenetika-nın hamiləliyin ağırlaşmalarında rolunu və bununla bağlı təkrarlanan hamiləlik itkilərinin immunogenetik səbəblərini araşdırmaq nəzərdə tutulmuşdur.

Amerika Reproduktiv Tibb Cəmiyyəti və Avropa İnsan reproduksiya və embriologiyası Cəmiyyətinin təlimatlarına əsasən, təkrarlanan hamiləlik itkisi (THİ) hamiləliyin 20 həftəsindən əvvəl iki və ya daha çox spontan hamiləlik itkisi kimi müəyyən edilir [1]. THİ-nin etiologiyası 50-60% hallarda bilinmir və belə THİ-lər açıqlanmayan THİ olaraq təyin olunur. THİ-nin etiologiyası mürəkkəbdir və inkişafı üçün risk amillərinə cütlüklərdə xromosom anomaliyaları və digər genetik faktorlar, anatomik struktur anomaliyaları olaraq qeydə alınan uşaqlıq morfolo-giyasının pozulması, endokrin disfunksiyalar (məsələn hipotiroidizm), pretrombotik vəziy-

yət, immunoloji disbalans, müsbət antifosfo-lipid anticisimləri və infeksiyaları qeyd etmək olar [2].

Bu amillər arasında THİ-nin ən vacib iki səbəbi genetik faktorlar və ananın immun sisteminin tənzimlənməsinin pozulması hesab edilir. THİ hallarında müxtəlif immun sistem pozğunluqları qeydə alınmışdır.

THİ hallarında fetus ananın immun hüceyrələrinin hücumuna məruz qala bilər. Beləliklə, ananın immun sistem pozuntuları səbəbindən hamiləlik itkisi baş verə bilər [3].

Anada immun sistemin tənzimlənməsinin pozulması THİ-nin etiologiyasının aparıcı səbəblərindən biri hesab olunur. THİ olan xəstələrdə autoimmun pozuntular və ya alloimmun problemlər tez tez rast gəlinir. Autoimmun pozuntular zamanı toxuma-spesifik və ya qeyri-spesifik autoanticisimləri hasil olunması THİ-nin inkişafına səbəb ola

bilir. Toxuma spesifik anticisimləri anti-spermal anticisimlər, antiovarial anticisimlərdir. Buna əlavə olaraq, bu autoanticisimlər ananın və plasentanın öz toxumalarına hücum edib damar endotelial hüceyrələrinə zərər verə bilər və bu da nəticədə hamiləlik itkisinə gətirib çıxara bilər [4].

TH1 üçün alloimmun risk faktorları.

Aparılan tədqiqatlar alloimmun TH1-nin Th1/Th2 balanssızlığı ilə əlaqələndirmişdir. Son illərdə görülən araşdırmalar Treg/Th17 balanssızlığın TH1 inkişaf riskinin daha yüksək olması ilə əlaqəli olduğunu göstərdi.

Treg hüceyrələr iltihabı azalda bilən güclü immunosupressiv aktivliyə malikdir. Bunun əksinə Th17 hüceyrələri iltihab cavabını artırır [5,6]. Th17 hüceyrələri tərəfindən hasil olunan və kəskin iltihab reaksiyalarında və autoimmun cavablarda mühüm rol oynayan IL-17-nin TH1-nin inkişafında rolu müəyyən edilmişdir. Bundan əlavə, aparılan tədqiqatların nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, Th17 hüceyrələrinin sayının artması və ya hiperfunksiyası nəticəsində, o cümlədən Treg hüceyrələrin funksiyasının pozulması və ya bu hüceyrələrin sayının azalması TH1-nin inkişafına gətirib çıxara bilər [7]. TH1-lərin patogenizindən məsul başqa immun hüceyrələr isə NK hüceyrələrdir. NK hüceyrələrin sayının dəyişməsi və funksiyalarının pozulması TH1-yə səbəb ola bilər. Desidual NK hüceyrələri (dNK) müxtəlif sitokinlər və böyümə faktorları istehsal edərək trofoblast istilasını və desidual və spiral arteriyaların remodelinqini modulyasiya edə bilər. dNK hüceyrə disfunksiyasından qaynaqlanan bu proseslərin pozulması TH1-lərlə assosiasiya olunur. Onuda qeyd etmək lazımdır ki, periferik qan NK hüceyrələrinin və uşaqlıq NK hüceyrələrinin sayını və funksiyasını təyin etmək TH1-lərin diaqnozu və müalicəsində faydalıdır [8].

İmmun reaksiyaların modulyasiyasında iştirak edən ana amillər. Fetus ata mənşəli antigenləri ifadə edir və bu nöqteyi nəzərdən yarı-alloqraft olaraq dəyərləndirilir. Bu sə-

bəbdən fetus ana immün sisteminə yad hesab olunur. Beləliklə, fetusun və ananın immün tolerantlığı hamiləliyin qorunması üçün vacibdir. Tədqiqatlar, autoanticisimlər, periferik və uşaqlıq NK hüceyrələri və Treg hüceyrələri kimi TH1 ilə əlaqəli immünoloji risk amillərinin öyrənilməsinə daha çox diqqət yönəldilmişdir [9]. İmmün tənzimləməyə təsir edən ana mənşəli bir neçə genetik amil TH1 inkişafı üçün risk faktorları olaraq təyin edilmişdir. EVT-də məhdud ifadə olunan və ana-döl sərhədində fəaliyyət göstərən sinif I MHC-nin qeyri-klassik antigen növünə aid olan HLA-G-nin hamiləliyin qorunmasında roluna böyük maraq göstərilmişdir. Aparılan tədqiqatlar HLA-G geninin kodlaşdırma bölgələrində aşağı dərəcədə polimorfizm olduğunu aşkar etmişdi.

Meuleman və y. HLA I, HLA II allelləri və qeyri-klassik HLA I allelləri də daxil olmaqla HLA ana allellərinin TH1 ilə əlaqəsini sisteməli olaraq araşdırmışdılar. Onların meta-analizi, xüsusi HLA ana allellərinin TH1-yə meyilli olması ilə əlaqəli olduğunu göstərdi [10].

Bundan əlavə, tədqiqatlar çoxsayda interleykin (IL) genlərinin də TH1 ilə əlaqəli olduğunu göstərmişdi. Bunların arasında IL-1β, IL2, IL-17, IL18 və IL33 daxil olmaqla, immün cavabı stimullaşdıran iltihab IL genlərinin TH1 inkişafı üçün risk faktorları olduğu göstərilmişdir [11]. TH1 tarixçəsi olan 328 çinli qadının dördündə rast gəlin IL22RA2 nadir mutasiya TH1 inkişafında rolunun olmasını göstərdi. TGF-β1 və TNF-α kimi digər sitokinlərin də TH1 inkişafında rolu aşkarlanmışdır [12]. Treg hüceyrələrinin inkişafında mühüm rol oynayan FOXP3 transkripsiya faktorunun TH1 əlaqəsi araşdırılmışdır. T lenfositləri ilə əlaqəli sitotoksik protein 4 (CTLA-4) T hüceyrə aktivasiya tənzimləyicisi kimi fəaliyyət göstərir və T hüceyrə reaksiyasının və immunitet tolerantlığının tənzimlənməsində iştirak edir. Bir neçə tədqiqatlar CTLA4 TH1 inkişafında rol oynadığını

müəyyən etmişdir [13]. Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü 1 (PD1) və onun liqandı PDL1 T hüceyrə fəaliyyətinin əsas mənfi tənzimləyicisidir. Bu molekullar T hüceyrələrin proliferasiyasını və onlar tərəfindən sitokin sintezini inhibisiya edir. Hayashi və y. PD1 geninin THİ inkişafında rol oynadığını aşkar etmişdir [14]. Cho və y. Koplement sisteminin komponenti olan faktor D (CFD) ilə faktor H-nin (CFH) THİ inkişafında əlaqəni araşdırmışdır və bununla komplement sisteminin hamiləliyin qorunmasında vacib rolunun olduğunu göstərmişdir [15]. THİ-nin altında yatan mexanizmlərin məhdud anlaşılması səbəbindən hal-hazırda THİ xəstələri üçün təsirli müalicələrin çatışmazlığı mövcuddur. Hər bir xəstəyə spesifik olan hamiləliklə əlaqəli toxumaların tək-hüceyrəli RNT ardıcılığı, immun sisteminin özəlliyini və hər bir xəstəyə spesifik olan endometrial və plasental orqanoidlərin araşdırılması, hamiləliklə əlaqəli spesifik cütlüklərdə səbəb faktorlarını müəyyənləşdirmək üçün ümidverici seçimlərdir. Beləliklə, xəstələrin fərdi xüsusiyyətlərini nəzərə alaraq əldə edilən bu məlumatlar fərdi terapeutik strategiyaların inkişafına səbəb ola bilər. Hal-hazırda THİ-yə meyilli olan çox sayda genetik amil müəyyən edilmişdir. THİ ilə əlaqəli genlər xromosom anomaliyaları, tromboz və immun reaksiyalar kimi müxtəlif funksional kateqoriyalarda təmsil olunur.

Yekun. Beləliklə, THİ həssas genlər və ətraf mühit amilləri arasındakı mürəkkəb qarşılıqlı təsirləri araşdırmaq üçün indiyə qədər daha az geniş miqyaslı tədqiqatlar aparılmışdır. Ətraf mühitlə əlaqəli risk amillərinin və immunogenetik variantların birləşmiş təsirlərinə yönəlmiş gələcək araşdırmaların, THİ etiologiyasının öyrənilməsində, nəticədə xəstələrin diaqnostik qiymətləndirilməsində və diaqnostik nəticələri nəzərə alaraq, hər bir pasiyentə fərdi terapeutik yanaşmaların mümkün olacağı gözlənilir.

Ədəbiyyat siyahısı

1. Dimitriadis E. Recurrent pregnancy loss. / E.Dimitriadis, E.Menckhorst, S.Saito [et al.] // Nat Rev Dis Primers.– 2020.6,– p.8.
2. ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. 2023.
3. Sultana S., Nallari P., Ananthapur V. Recurrent pregnancy loss (RPL): an overview // J Women's Health Dev – 2023, – p. 302-315.
4. Magnus M.C. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study / M.C.Magnus, A.J.Wilcox, N.H.Morken // BMJ – 2019. 364, – p. 1869.
5. Pei C.Z., Kim Y.J., Baek K.H. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects // Obstet Gynecol Sci – 2019. 62, – p. 212-223.
6. Zenclussen A.C.. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+CD25+ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model / A.C.Zenclussen, K.Gerlof, M.L.Zenclussen, [et al.] // J Pathol. – 2005. 166, – p. 811-822.
7. Bagkou Dimakou D. Diagnosis and management of idiopathic recurrent pregnancy loss (RPL): current immune testing and immunomodulatory treatment practice in the United Kingdom / D.Bagkou Dimakou, J.Tamblyn, C.Justin [et al.] // J Reprod Immunol – 2022, 153, – p. 103662.
8. de Jesús G.R. 16th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on obstetric antiphospholipid syndrome / G.R.de Jesús, A.E.Benson, C.B.Chighizola [et al.] // Lupus – 2020. 29, – p. 1601-1615.
9. Sammaritano L.R. Antiphospholipid syndrome // Best Pract Res Clin Rheumatol – 2020. 34, – p. 101463.
10. Alijotas-Reig J. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS) report of 1640 cases from the EUROAPS registry / Alijotas- J.Reig, E.Esteve, R.Ferrer-Oliveras [et al.] // Rheumatology – 2020.5 9, –p.1306-1314.

11. Xourgia E., Tektonidou M.G. An update on antiphospholipid syndrome // *Curr Rheumatol Rep* – 2022. 23, – p. 84.
12. Zhu L. Treg/Th17 cell imbalance and IL-6 profile in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / L.Zhu, H.Chen, M.Liu [et al.] // *Reprod Sci* – 2017. 24, – 882-890.
13. Əliyeva J.T., Hamiləlikdə təkrarlanan düşüklərlə maternal trombofiliya mutasiyaları arasında əlaqə // *Tibb və Elm Jurnalı* – 2022. №4, – s. 44-48
14. Wang W. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells / W.Wang, N.Sung, A.Gilman-Sachs [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. 11, – p. 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025
15. Inada K. Helios-positive functional regulatory T cells are decreased in decidua of miscarriage cases with normal fetal chromosomal content / K.Inada, T.Shima, M.Ito [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2015. 107, – p. 10-19.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ

^{1,2}Халилова Афаг Владимировна, ²Аллахвердиева Лала Исмаиловна, ¹Хазиева Конуль Эльшановна, ¹Тахмезов Эльчин Фарман оглы, ¹Оруджева Гулузар Теййюбовна, ¹Абдуллаева Саида Хашимовна.

Азербайджанский медицинский университет. Баку, Азербайджан

²Научно-исследовательский центр. Отделение иммунологии.

²Кафедра аллергологии и иммунологии.

Периодические (повторяющиеся) потери беременности (ППБ) определяются как потеря двух или более беременностей, которые могут происходить до 20-ой недели беременности. ППБ встречается примерно у 2-3% женщин репродуктивного возраста и представляет собой серьезную угрозу для физического и психологического здоровья женщин. Очень важное нововведение, разработка и внедрение технологии секвенирования нового поколения, позволило значительно расширить возможности обнаружения хромосомных aberrаций и вариантов отдельных генов, ответственных за ППБ, и по-новому взглянуть на их патогенетические механизмы, которые могут позволить разработать специальные терапевтические рекомендации, основанные на диагностической оценке пациентов. Хотя некоторые иммуногенетические аспекты ППБ были хорошо изучены, все еще остаются вопросы, которые требуют ответа. С этой целью необходимо провести новые исследования, как клинические, так и фундаментальные, чтобы ускорить наше понимание и разработать новые стратегии для улучшения результатов лечения этих осложнений беременности.

Ключевые слова: *повторяющиеся потери беременности, иммуногенетические изменения, иммунологические факторы, исходы беременности*

SUMMARY

IMMUNOGENETIC ASPECTS OF RECURRENT PREGNANCY LOSS

^{1,2}Khalilova Afag Vladimir, ²Allahverdiyeva Lala Ismail, ¹Kazieva Konul Elshan, ¹Takhmezov Elchin Farman, ¹Orudjeva Guluzar Tejjub, ¹Abdullayeva Saida Hashim.

Azerbaijan Medical University. Baku, Azerbaijan

¹Scientific Research Center. Department of Immunology.

²Department of allergy and Immunology.

Periodic (recurrent) pregnancy losses (RPL) are defined as the loss of two or more pregnancies that can occur before the 20th week of gestation. RPL affects approximately 2-3% of women of reproductive age and poses a serious threat to the physical and psychological health of women. A significant advancement has been the development and implementation of next-generation sequencing technology, which has greatly expanded the ability to detect chromosomal aberrations and variants of specific genes responsible for RPL, providing new insights into their pathogenetic mechanisms. This could enable the formulation of specialized therapeutic recommendations based on the diagnostic assessment of patients. It is important to note that while some immunogenetic aspects of RPL have been well studied, there are still questions that remain unanswered. Therefore, new clinical and fundamental research is necessary to accelerate our understanding and develop new strategies to improve the outcomes of these pregnancy complications.

Key words: *recurrent pregnancy loss, immunogenetic changes, immunological factors, pregnancy outcomes.*