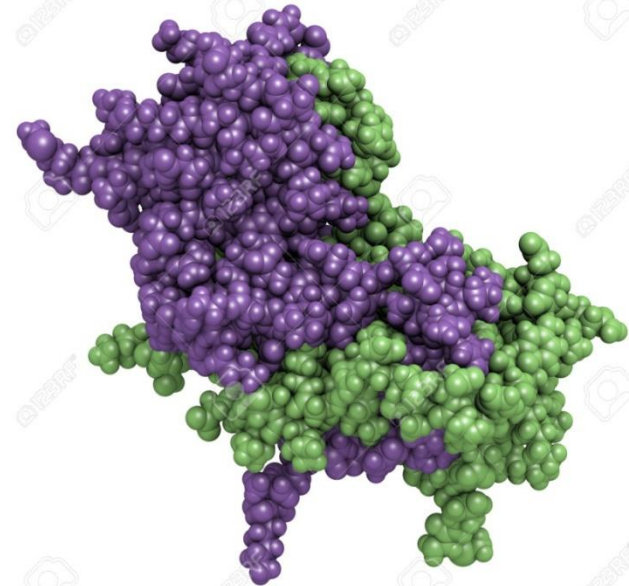


Sitokinlər



Sitokinlər

- Kiçik ölçülü zülal-peptid molekulları olub, spesifik immunitet ilə qeyri-spesifik immunitet arasında əlaqə yaradır.
- Sitokinlərin təsnifatı onların fəza quruluşu, hüceyrə reseptorlarının tipinə, bioloji tərkibinə əsasən aparılır.



Hüceyrə səthinin reseptorlarına təsir edən sitokinlər-”sitokin mühiti” formalaşdıraraq əlaqə yaradan və tez-tez dəyişən siqnallar üçün matrisa rolunu oynayır. Sitokin reseptorlarının müxtəlifliyi ilə əlaqədar olaraq bu siqnallar mürəkkəb xüsusiyyətlərə malikdirlər.

Belə ki, hər bir sitokin özünün və digər sitokinlərin sintezinə səbəb olaraq, bir neçə prosesi aktivləşdirə və ya zəiflədə bilər. Müxtəlif toxumalar üçün özünün normal “sitokin mühiti” mövcuddur.

Tarixi:

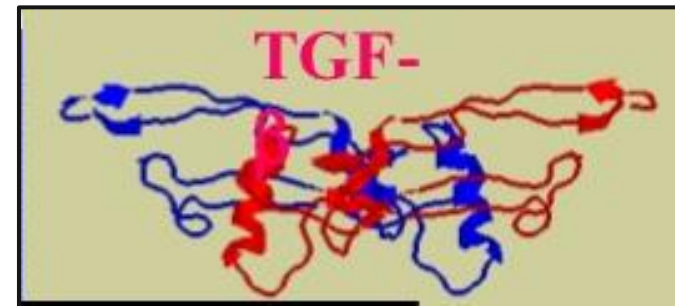
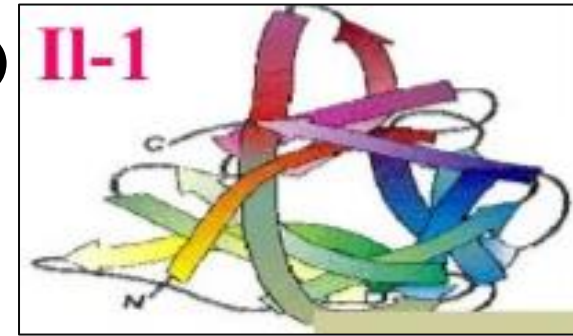
- ❖ Sitokinlərin öyrənilməsi, onların bioloji rolunun tədqiq edilməsi əsasən 60–70 illəri əhatə edir. Bu illərdə T və B limfositlərin yetişməsinə və funksional aktivliyinə təsir edən İL-lər öyrənilirdi.
- ❖ “Sitokin” termini 1974 ildə N.Cohen tərəfindən təklif edilib. Hələ o vaxtlar hesab edirdilər ki, sitokinlər antigenə qarşı immun sistemi tərəfindən sintez olunur və immun tənzimdə iştirak edir.
- ❖ 1979-cu ildə leykositlər arasında əlaqə yaratdığından bu mediatorları “İnterleykinlər” adlandırmaq təklif olundu.
- ❖ 90-cı illərdə sitokin reseptorlarının quruluş subvahidlərinin və genetik müayinələr vasitəsilə yeni sitokin növlərinin öyrənilməsi “Sitokin şəbəkəsi” haqqında fikir yürütməyə əsas verdi.

İnterferonlar- (İNF- α , İNF- β , İNF- γ , İNF- ω , İNF- τ).

- **Klonstimulə edici faktor-** (KSF) hemopoezdə yetişmənin müxtəlif mərhələlərinə təsir göstərməklə sələf hüceyrələrinin çoxalmasında və diferensiasiyasında iştirak edir (G-CSF, M-CSF, GM-CSF).
- **Hemokinlər və ya hemotoksik sitokinlər-** leykositlər və bir sıra digər hüceyrələrin miqrasiyasını aktivləşdirir (PF-4, MIP-2, MCP-1).
- **Transformasiya edən böyümə faktoru-** (PD-GF, TGF- β);
- **Şiş nekroz faktoru qrupu-** (TNF- α , TNF- β);
- **İnterleykinlər-** İL1-29 (İL 1-29).

Mövcud olan 29 İL-ni funksiyasından asılı olaraq aşağıdakı qruplara ayırmaq olar

- İltihab sitokinləri (İL-1, İL-6, TNF- α , İNF- γ)
- İltihabəleyhi sitokinlər (İL-10, İL-13, İL-20, İL-21, TGF)
- Diferensasiya faktoru
- Tənzimləyici sitokinlər (hemokinlər, apoptoz faktor)

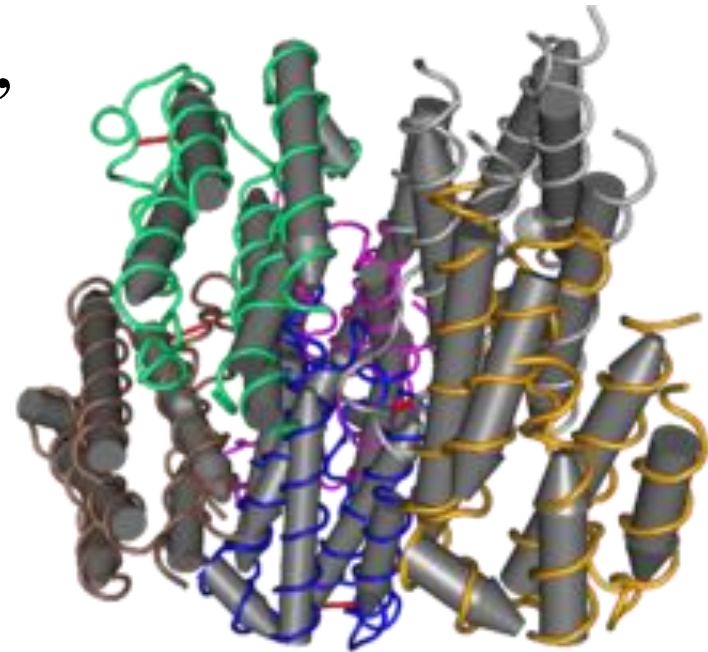


Quruluşuna görə sitokinlərin təsnifatı

Qrup	Quruluşun xüsusiyyəti	Sitokinlər
1	α -spirallı, qısa zəncir	İL-2, İL-3, İL-4, İL-5, İL-7, İL-9, İL-13, İL-15, İNF- γ , M-CSF, GM-CSF
	α -spirallı, uzun zəncir	İL-6, İL-10, İL-11, onkostatın M
2	β -qatlı quruluş, uzun zəncir	TNF, İL-1, TGF- β
3	α/β qısa zəncir	Hemokinlər
4	Qarışıq mozaik quruluş	İL-12

İnterferonlar

- İmmun sistemin hüceyrələri arasında əlaqə yaradan, molekul çəkisi 18-20 kD olan bioloji polipeptidlərdir.
- Əsas effektləri – antivirus, antimikrob, antiproliferativ, radioproduktiv, immunmodullaşdırıcı.



İnterferonların bioloji aktivliyi

İnterferonlar

antibakterial

antiparazitar

Şiş əleyhinə

immunmodullaşdırıcı.

Virus əleyhinə

İnterferonlar 3 qrupa ayrılır. **α , β və γ interfeonlar.**

α və β interfeonlar 9-cu xromosomda yerləşirlər. İNF- α -da genlərin sayı 20, İNF- β -da isə 1 ədəddir.

Seroloji olaraq İNF-nın 2 qrupu var:

- **I- İNF- α və İNF- β** orqanizmin virusla yoluxmuş hüceyrələri tərəfindən sintez olunaraq virusəleyhi və şişəleyhi təsirə malikdir.
- **II-İNF- γ** spesifik immun cavabı və qeyri-spesifik rezistentliyi tənzimləyir.

İnterferonların sintez olunduğu yerlər

Sınıf	Yaranma	Təsir
α -İNF	Leykositlər	<ul style="list-style-type: none">•Virusəleyhinə•Şişəleyhinə
β -İNF	Fibroblatlar	<ul style="list-style-type: none">•Şişəleyhinə
γ -İNF	antigenlə aktivləşmiş T limfositlərin bəzi subpopulyasiyaları və təbii killerlər	<ul style="list-style-type: none">•immunmodullaşdırıcı

İnterferonların əsas funksiyası orqanizmin toxumalarının sağlam hüceyrələrinin virusla yoluxmasının qarşısını almaqdır. Virus qarşı cavab kimi hüceyrələr tərəfindən sintez olunan qlikoproteinlər virusun digər hüceyrələrdə replikasiyasını blokada edir. Onlar xəstəliyin ilk mərhələlərində yaranır, hüceyrəarası sahəyə ifraz olunur və özündən sonrakı hüceyrələrdə virusların çoxalmasını inqibisiya edir. Orqanizmdə virusun yayılmasını məhdudlaşdırmaqla, ilkin müdafiə xəttini əmələ gətirir. İNF- γ -ya məxsus olan funksiyaların əsaslarından biri də onların makrofaqları aktivləşdirməsidir.

**İNF- γ
disfunksiyası**

```
graph LR; A((İNF-γ disfunksiyası)) --> B[Autoimmun patologiya:  
Qırmızı Qurd Eşənəyi  
Yayılmış skleroz  
Şəkərli diabet tip1 (insulindən asılı)]; A --> C[Şiş yaranma ehtimalı]; A --> D[İnfeksion xəstəliklərin  
yaranması];
```

**Autoimmun patologiya:
Qırmızı Qurd Eşənəyi
Yayılmış skleroz
Şəkərli diabet tip1 (insulindən asılı)**

Şiş yaranma ehtimalı

**İnfeksion xəstəliklərin
yaranması**

Klonstimulə edici faktor (KSF)

Qanyaradıcı hüceyrələrin differensasiyası, proliferasiyası və yaşaması üçün lazım olan zülal faktorudur. KSF həmçinin cavan qranulosit və makrofaqların proliferasiyasını da gücləndirir. Bu hemopoetinlər 20-25 kDa və 70-76 kDa çəkiyə malikdirlər. Sümük iliyinin stroma hüceyrələri, makrofaqlar, aktivləşmiş T hüceyrələr tərəfindən sintez olunur. Stimulə etdiyi hüceyrələrdən asılı olaraq müxtəlif növləri var:

- Qranulosit klon stimulə edici faktor (G-CSF)
- Qranulosit və makrofaq klon stimulə edici faktor (GM-CSF)
- Makrofaq klon stimulə edici faktor (M-CSF)

Şiş nekroz faktoru (ŞNF)

ŞNF 17-25 kDa molekul çəkiyə malikqlikoproteinlər olub, DNT-si zədələnmiş hüceyrələri, virusla, parazitlə zədələnmiş hüceyrələri və şiş hüceyrələrini məhv edirlər.

ŞNF-in müxtəlif növləri var:

❖ ŞNF- α (limfotoksinlər) monositlərdə, tosqun hüceyrələrdə, limfositlərdə sintez olunur. Toksiki şokun və kaxeksinin inkişafına, kəskin faza zülallarının sintezinə sintezinə səbəb olur və angiogenezi stimula edir. Şişlərin hemorragik nekrozunu yarada bilir.

❖ ŞNF- β antigenlə aktivləşmiş T limfositlər tərəfindən sintez olunur. Əsas funksiyası hüceyrələrdə apoptozu induksiya etməkdir.

Transformasiya edən böyümə faktoru- (PD-GF, TGF- β);

Bu daha geniş öyrənilmiş çox funksiyalı böyümə faktoru olub, bir neçə növü var:

- fibroblastların böyümə faktoru,
- trombositlərin böyümə faktoru,
- endotelin böyümə faktoru,
- insulinə bənzər böyümə faktoru,
- heparin birləşdirici böyümə faktoru
- epidermal böyümə faktoru.

TGF- β əsasən iltihabəleyhi sitokinlərə aid olub, T- və B-limfositlər və monosit-makrofaqlar tərəfindən sintez olunur. Əsas funksiyası immun cavabın inkişafını bir o qədər də ehtiyac duyulmadığı hallarda zəiflətməkdir.

Hemokinlər

- ▶ Hemokinlər — sitokinlərin kiçik bir qrupu olub, əsasən monosit və makrofaqlar tərəfindən sintez olunurlar. Onlar həmçinin endotelial və fibrioblast hüceyrələr, neytrofillər və T - limfositlər, keratinositlər və trombositlər tərəfindən də sintez olunurlar.
- ▶ Hemokinlər leykositlərin infeksiyanın daxil olduğu yerə cəlb olunmasında iştirak edir. Lakin davamlı infeksiya və ya aseptik iltihab zamanı leykositlərin xroniki toplanması bir sıra xəstəliklərin (psoriaz, revmatoid artrit və s) patogenezinə mühüm rol oynayır.

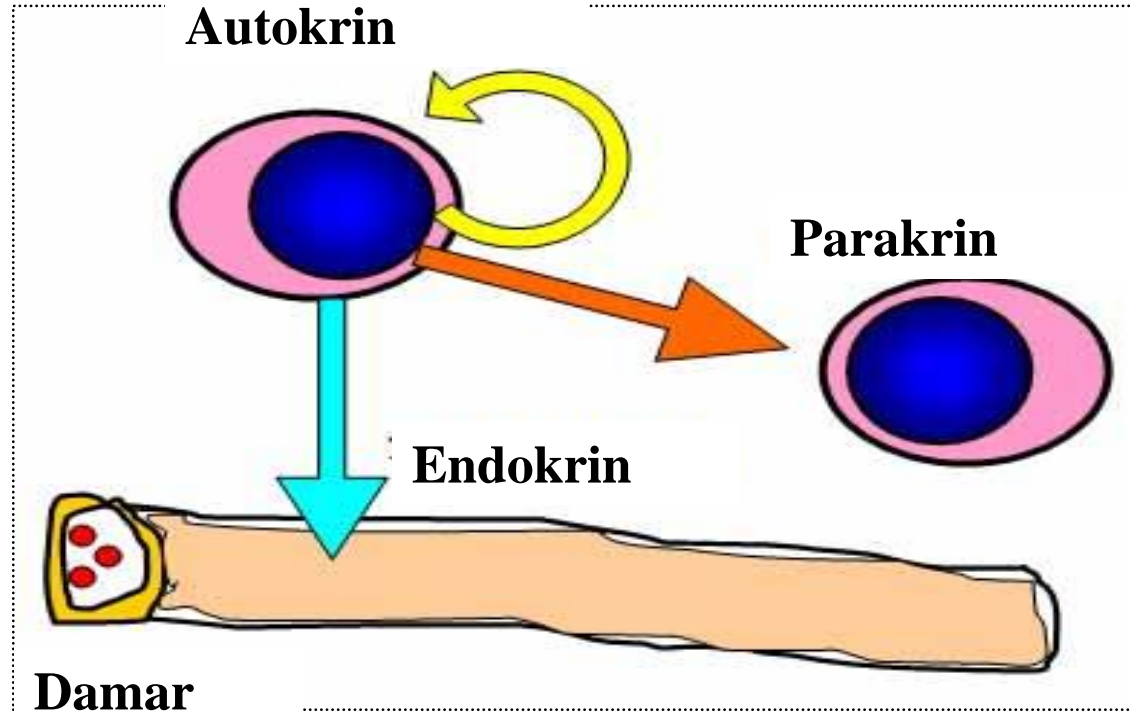
Sitokinlərin bioloji funksiyaları:

- ▶ İmmun sisteminin inkişafına və homeostaza xidmət edir
- ▶ Qan hüceyrələrinin böyüməsinə və differensiasiyasına xidmət edir
- ▶ Qan təzyiqinə, laxtalanmaya və iltihabi proseslərə təsir etməklə orqanizmin qeyri spesifik immun cavabını formalaşdırırlar



Sitokinlər hüceyrlərə müxtəlif yollarla təsir edirlər:

- Autokrin-bu sitokini sintez və sekresiya edən hüceyrəyə
- Parakrin- sitokini sintez və sekresiya edən qonşu hüceyrəyə
- Endokrin-sirkulyasiyaya daxil olduğu istənilən orqan və toxumalara distansion təsir edir. Bu hal hormonal təsiri xatırladır.



Sitokinlərin əsas bioloji xüsusiyyətləri

Onlar immun cavabın bütün mərhələlərinin tənzimlənməsində mərkəzi yeri tutur. Ümumilikdə müxtəlif proseslərə təsir edən tənzimləyici endogenlər qrupudur. Belə ki:

- ▶ Funksional aktiv immunkompetent küceyrələrin sələflərinin proliferasiya və differensiasiyasını
- ▶ Hemotaksisi
- ▶ Antigen və müxtəlif markerlərin ekspressiyasını dəyişməsini
- ▶ İmmunqlobulinlərin sintezinin keçidini
- ▶ Makrofaqların sitotoksikliyinə induksiyasını
- ▶ İltihab ocağının formalaşmasını təmin edirlər.

- Çox kiçik dozalarda belə öz aktivliklərini göstərirlər.
- Bioloji fəaliyyət üçün antigen spesifikliyinə ehtiyac toxdur.
- Stimulyasiyaya cavab kimi qısa müddətdə sintez olunurlar.
- Eyni bir sitokin histoloji cəhətdən eyni olan və müxtəlif orqanlarda yerləşən hüceyrələr tərəfindən sintez oluna bilər.
- Eyni bir sitokin hədəf hüceyrədən asılı olaraq müxtəlif növ hüceyrələrə təsir etməklə müxtəlif təsir effekti yarada bilər.
- Sitokinlər bir-biri ilə qarşılıqlı təsir göstərirlər. Belə ki, müxtəlif sitokinlər eyni effekti yaratmaq qabiliyyətinə malikdirlər.

İltihab zamanı sitokinlərin rolu

❖ İltihab- orqanizmin hüceyrə zədələnməsinə qarşı yönəlmiş, iltihabi antigeni, özünün zədələnmiş toxumasını məhv etmək və qüsuru bərpa etmək xüsusiyyətidir.

❖ Yerli iltihab reaksiyaları aşağıdakılardır:

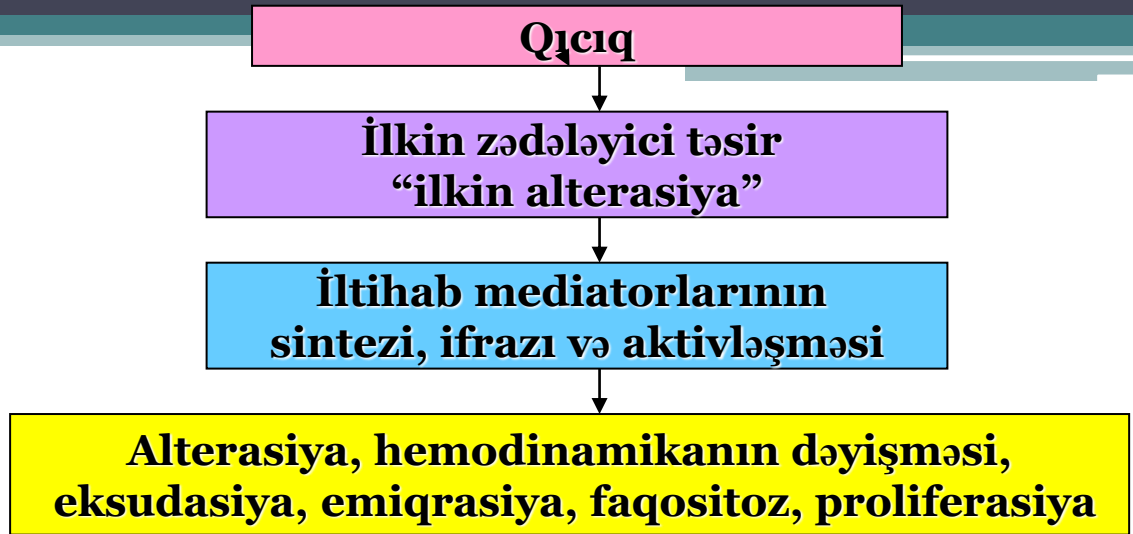
I. rubor-

II. color

III. tumor

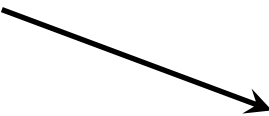
IV. dolor

V. functio laesa (по Celsus et Galen)



- Plazma faktorları:**
- ❖ Komplemt sistemi
 - ❖ Kinin sistemi
 - ❖ Hemostaz sistemi

- Hüceyrəvi:**
- Neytrofillər
 - ❖ Lizosom, fermentlər
 - ❖ Leykotrienlər
 - ❖ Biogen aminlər
 - ❖ Interleykinlər
 - ❖ Kation zülalları
 - Tosqun hüceyrə
 - ❖ Histamin
 - ❖ heparin
 - Trombositlər
 - ❖ Serotonin
 - ❖ Prostaqlandin
 - ❖ Fermentlər



İltihabi proses 2 tip mediatorlarla tənzimlənir:

1. İltihabi yaradan və saxlayan sitokinlər-iltihabəleyhi sitokinlər-hemokinlər, İL-1, İL-2, ŞNF- α
2. İltihabi prosesi zəiflədən sitokinlər-iltihab sitokinləri-İL-4, İL-10, İL-11, İL-13

İltihab sitokinləri

- Endotelini aktivləşdirərək keçiriciliyin yüksəlməsinə səbəb olur, koagulyasiya aktivliyini və adgeziya molekullarının ekspressiyasını gücləndirir.
- Hemokinlər leykositlərin iltihab ocağına miqrasiyasını sürətləndirir, onların funksional aktivliyini artırır: patogenin eliminasiyasına səbəb olan fagositozu və oksigen radikallarının sintezini gücləndirir.
- Birləşdirici toxumanın metabolizmini aktivləşdirir, epitel hüceyrələrinin və fibroblastların proliferasiyasını artırır.

İltihabi xəstəliklərin yaranmasında sitokinlərin rolu

➤ İltihab əleyhi sitokinlərin və/və ya onların reseptorlarının çatışmazlığı BİÇ-in, autoimmün xəstəliklərin yaranmasına, faqositlərin funksional aktivliyinin azalmasına səbəb olur. Sitokin patologiyaları ya iltihab əleyhi proseslərin kifayət qədər olmamasına, ya həddindən artıq kompensasiyaya, ya da immun cavabın və iltihabın zəiflədilməsinə səbəb olur.

➤ Sitokinlərin həddindən artıq sintez olunması sistemli iltihabın inkişafına səbəb olur. Daha sonralar septik şoka və poliorqan çatışmazlığına gətirib çıxara bilər.

- TNF- α , İL-1-in həddən artıq sintezi kəskin iltihab reaksiyalarında fəsadlara səbəb ola bilər. Həmçinin autoimmun xəşətliklərin patogenevizində və transplantantın qopma reaksiyalarında da vacib rol oynayır.
- İL-12-nin nəzarət olunmaz sintezi autoimmun patologiyaların (Haşimoto tireoiditi, yayılmış skleroz və s.) inkişafına səbəb olan hüceyrədən asılı immun cavabın həddindən artıq gücləndirir.
- İL-10-nin artıqlığı infeksiya əleyhi müdafiənin azalmasına və xroniki prosesin güclənmsinə səbəb olur.

İnterleykinlər

- Əsasən immun sistemin hüceyrələri tərəfindən sintez olunan leykositlər arasında əlaqə yaradan sitokilərdir.

İnterleykin-1

- İL-1 makrofaqlar tərəfindən sintez olunurlar. Pirogen təsirlidirlər (temperaturun yüksəlməsinə səbəb olurlar). Sütun hüceyrələrini, T hüceyrələri, neytrofilləri stimullaşdırır və aktivləşdirir. İL-1 yerli və ümumi iltihabın inkişafında mühüm rol oynayır. İL-1 endoteliositlərin adgeziya xüsusiyyətlərini yüksəldir, neytrofillərin hərəkətliliyini artırır, bir çox iltihab hüceyrələrinə hemoattraktant kimi təsir göstərir, iltihab sahəsindəki hüceyrələri aktivləşdirir. İL- 1 həmçinin immun, sinir və neyroktrin sistemlərin arasındakı siqnalların ötürülməsində mühüm funksiya yerinə yetirir. İki formada mövcuddur.
 - İL-1 α və İL-1 β beta.
 - İnsanlarda dominant forma İL-1 α dır. Onların bioloji effektləri 4 qrupa bölünür: immunoloji, iltihab, qanyaradıcı və sistemlərarası effektlər.

İnterleykin-2

- Əsasən T helperlər tərəfindən sintez olunur. İL-2 nin təsir etdiyi hüceyrələr aktivləşdirilmiş limfositlər və təbii killerlərdir. Belə ki, o, T- limfositlərin bölünməsinə, T killerlərin differensiasiyasını, T helperlərin isə γ interferon sintez etməsini təmin edir.
- İL- 2 aktivləşdirilmiş B limfositlərin böyümə faktorlarından biri hesab olunur. Onun təsirindən İgM, İgG və İg A sintezi sürətlənir. O, təbii killerlərin sitotoksiki aktivliyini yüksəldir.

İnterleykin-3

- Əsas hemopoetik faktor olub, hemopoezin erkən sələflərinin proliferasiya və differensiasiyasını stimullaşdırır.
- İL-3 T hüceyrələrinin differensiasiya faktoru kimi təsvir olunsa da, sonralar müəyyənləşdirilmişdir ki, o hemopoezin ilkin mərhələsini stimulyasiya edən polipoetin xassəli sitokindir. T helper hüceyrələri tərəfindən sintez olunurlar. Həmçinin B limfositləri, mieloid hüceyrələr, sümük iliyinin stromal hüceyrələri və digər hüceyrələr də onları sintez edə bilər.

İnterleykin-4

- B limfositlərin böyümə faktoru olub onların proliferasiya və erkən mərhələdə differensiasiyasını stimullaşdırır. T helper 2 tərəfindən, həmçinin mastositlər və B limfositlər də sintez edirlər.

İnterleykin-5

- Antigenin stimulyasiyasından sonra T limfositlər tərəfindən sintez olunur. Eozinofillərin bazofillərin yetişməsini və B limfositlərin əksicisim sintezini stimullaşdırır.

İnterleykin-6

- T limfositlər, makrofaqlar və immun sistemə aid olmayan bəzi hüceyrələr tərəfindən sintez olunaraq B limfositlərin plazmatik hüceyrələrə çevrilməsini stimullaşdırır, iltihabı aktivləşdirir. B limfositlərin ikincili böyümə faktoru da hesab edilir.
- İL-6 immunoloji cavab və iltihab reaksiyalarının ən aktiv sitokinlərindən biridir.

İnterleykin-7

- Limfopoetik faktor olub limfositlərin sələflərinin proliferasiyasını aktivləşdirir.

İnterleykin-8

- Endotel və T hüceyrələr, monositlər tərəfindən sintez olunaraq T hüceyrələrin və neytrofillərin hemotaksis faktorudur.

İnterleykin-10

- Helper və requlyator T limfositlər tərəfindən sintez olunaraq iltihab əleyhi sitokinlərin (İL-1, İL-2 və ŞNF) sintezini zəiflədir.

İnterleykin-12, 18

- Monositlər və makrofaqlar tərəfindən sintez olunur və Th1 limfositləri stimilə edərək onların İNF- γ sintez etməsini sürətləndirir.

Sitokinlərin təyini üsulları

- Bioloji mayelərdə sitokinlərin təyini:
 - spesifik əksicisimlər vasitəsilə immun analiz
- Sitokin sintez edən hüceyrələrin təyini:
 - axın sitometriya üsülü проточная цитофлюориметрия
- İn situ sitokinlərin təyini:
 - immunhistokimya
- Sitokinlərin mRNT-nin təyini:
 - xüsusi nukleotid zondlar vasitəsilə mRNT-nin hibridləşməsi
 - RT- PCR
- Sitokinlərin allel polimorfizminin qiymətləndirilməsi:
 - PCR

Sitokin müalicəsi

- **Sitokinlərlə müalicə tibbin yeni istiqamətidir. Təbii və recombinat sitokinlərdən istifadə etməklə müalicələr aparmaq olar:**

1. Xüsusi sitokinlər: İL-1, İL-2, KSF, İNF və s.
2. Sitokinlərin kombinasiyası : Leykinferon, Superlimf
3. Antisitokin müalicəsi: sitokinlər əleyhinə MonAT transkripsiyasının inhibitorları və s.
4. Autositokin müalicəsi
5. Ekstrakorparal sitokin müalicəsi
6. Gen müalicəsi