

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuaj.v5i1y2025.110>

HMGB 1 GEN TƏK NUKLEOTİD VARIASIYALARININ MÖVCUDLUĞUNUN AZƏRBAYCANLI YENİDOĞULANLARDA SEPSİSİN İNKİŞAFINDA ROLU

Orucova P.Ə., Seyidbəyova F.O.

Azərbaycan Tibb Universiteti, II Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: pusteeli@gmail.com

Xülasə

Çoxsaylı tədqiqatların aparılmasına baxmayaraq neonatal sepsis hələ də neonatologiya və pediatriyanın aktual problemi kimi qalmaqdadır. Belə ki, hələ də sepsisin erkən diaqnostikası üçün spesifik marker tapılmamışdır. İnfeksiyanın bütün yenidoğulanlarda sepsislə ağırlaşmadığı məlumdur və bu zaman meyedici faktorların rolu əsas sayılır. Xüsusilə, son dövrlərdə patoloji proseslərə təkan verən və modulyator rolunu oynayan gen polimorfizmlərinin öyrənilməsi aktualdır. Hal-hazırkı işin məqsədi də iltihabi proseslərin modulyatoru rolunu oynayan HMGB1 zülalını kodlaşdıran genin nukleotid ardıcılığının neonatal sepsisin inkişafındakı rolunu öyrənmək olmuşdur. 99 nəfər yenidoğulanların analarının hamiləlik və doğuş anamnezi, valideynlərin qohumluq əlaqələri araşdırılmış, HMGB1 genində tək nukleotid variasiyalarının olması və allel nəzərə alınmaqla neonatal sepsisin inkişafında rolu araşdırılmışdır. Neonatal sepsisin inkişafında anamnestik məlumatlardan valideynlərin qohum olması 8,5 dəfə ($p=0,008$) və TNV-nin mövcudluğu isə 2,5 dəfə ($p=0,04$) neonatal sepsis riskini artırmışdır. Sepsisə şübhəli 69 yenidoğulanlar arasında isə TNV mövcudluğu neonatal sepsisin inkişafını 5,6 dəfə artırmışdır ($p=0,04$). Hazırkı tədqiqat nəticəsi neonatal sepsisin inkişafında genetik polimorfizmlərin əhəmiyyətli olduğunu göstərməklə risk qrupu yenidoğulanlarını müəyyən etməyə imkan verməklə yanaşı, bu uşaqlarda patoloji prosesin idarə edilməsində yeni üsulların tapılması və istifadəsini tələb edir.

Açar sözlər: neonatal sepsis, HMGB1 gen, Tək nukleotid variasiyası

GİRİŞ:

Hər il təxminən 3000000-na qədər yenidoğulan sepsislə xəstələnir [1], 2019-cu il məlumatına görə isə 375000-ə qədər sepsisdən ölüm qeyd edilmişdir[2]. Molekulyar diaqnostikada irəliləyişlərə baxmayaraq, neonatal sepsisin düzgün və vaxtında diaqnostikası çətindir [3]. Neonatal sepsisin diaqnostikasında heç bir marker və ya biomarkerlər kombinasiyası adekvat diaqnostik dəqiqlik göstərmir. Sepsis konkret bir orqanın xəstəliyi olmadığından və infeksiyaya qarşı orqanizmin sistem cavab reaksiyası ilə xarakterizə edildiyindən immun cavab funksiyaları və eyni zamanda müalicə məqsədilə immun sistemə təsir yolları tədqiq edilsə də, hələ də spesifik diaqnostik marker tapılmamışdır. Həmçinin, sepsis ciddi hemodinamik pozulmalarla xarakterizə edildiyindən toxumalarda perfuziyanın azalması ciddi işəmiya və hipoksiya səbəbindən baş verir ki, bu zaman yaranan metabolik pozulmalar prosesin ağırlığını müəyyənləşdirmiş olur [4]. Bu baxımdan son dövrlər xəstəliklərin patogenezinin öyrənilməsi, və patogenezin müxtəlif mərhələlərinə təsir etməklə xəstəliklərin idarə edilməsi əsas müalicə üsulu hesab edilir. Buna görə də immun və metabolik proseslərin modulyatoru olan HMGB1(yüksək hərəkətli qutu qrup) zülalının öyrənilməsi əhəmiyyət kəsb edir. HMGB 1 bir sıra xəstəliklər də xərçəng, travmatik şok və s. xəstəliklərin patogenizində rolu öyrənilmişdir [5,6]. HMGB 1 iltihabonu sitokinlər kimi müxtəlif immun hüceyrələrdən sintez olunur. Bu sitokinlər artıq miqdarda ifraz olunduqda toxuma zədələnməsi, çox saylı orqan disfunksiyası və çatışmamazlığına, hətta ölümə səbəb ola bilər [7].

HMGB1 geni 13-cü xromosomda yerləşir və nukleotid ardıcılığı təkamül prosesində yüksək dərəcədə qorunmuşdur.[8] HMGB1 HMG ailəsinin ən çox ekspressiya olunan növüdür.[9] HMGB1 özünün struktur domeni ilə DNT-yə birləşərək transkripsiya, translyasiya və DNT-ni

bərpasına təsir göstərir. [10, 11] Effektiv iltihabonu sitokin kimi HMGB 1 müxtəlif iltihabi xəstəliklərdə əsas rol oynayır. Xüsusilə, sepsis modellərində və sepsisli xəstələrdə müəyyən edilmişdir ki, HMGB 1 sirkulasyada əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir və sirkula edən HMGB 1 səviyyəsi xəstəliyin ağırlığı və iltihabın ağırlığı ilə pozitiv korrelyasiya edir [12,13], həmçinin HMGB 1-nin iltihab zamanı artması anemiya və koqnitiv çatışmazlığa gətirə bilər və bu da neyro-iltihabı xüsusilə, sepsisdən sağalan insanlar arasında sinir sistemi iltihabı ilə əlaqəsi düşünülür [14], digər erkən faza iltihabonu markerlərlə müqayisə edərkən məsələn, TNF və IL1β ilə müqayisə etdikdə HMGB1 8 saat sonra artmağa başlayır və sonra əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir və HMGB 1 kliniki sepsisli xəstələr üçün geniş bir klinik pəncərə rolunu yaradır [15]. Sepsisin erkən mərhələlərində artıq miqdarda iltihab müşahidə edildiyinə görə orqan funksiyalarının pozulması baş verir, iltihab davam etdikdə isə daha ağır nəticələrə səbəb olur, orqan çatışmazlığına gətirib çıxarır. Terapevtik pəncərə dövrü təsir etməklə immun cavabın artıq dərəcədə aktivləşməsinin qarşısını almaq olar. Tədqiqatlar göstərir ki, HMGB1-in ekspersiyasını blok etməklə iltihabi xəstəlikləri, məsələn: revmoartrit, artirit, miozit və sistem qırmızı qurd eşənəyində iltihabı yüngülləşdirə bilər [16]. HMGB1-i hədəf götürən tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, HMGB 1-i azaltmaq ilə sepsis əlaqəli orqan zədələnmələrini də azaltmaq olar və bu xüsusilə ilə neytrofillərin bakteriyaları məhv etmək qabiliyyətini artırmaq və davamlı iltihabı azaltmaq yolu ilə baş verir, sepsis olan siçanlarda və septik şokdan sağalan xəstələrdə HMGB 1 neytrofillərin bakteriyaları öldürmək qabiliyyətini azaltmışdır belə ki, o bakteriyalarda neytrofil nikatinamidin neytrofil nikatinamid dinukleotid oksidaza funksiyasını yaratmaqla təsir göstərmişdir [17]. Maraqlıdır ki, siçan modellərində abdominal sepsis zamanı

trombositar HMGB1 neytrofil aktivasiyasına kömək edir və reaktiv oksigen məhsullarının generasiyasına səbəb olur və bu da neytrofillərin bakteriyaları məhv etməsində əsas rol oynayır [18]. Sistemik HMGB 1-in səviyyəsi siçan sepsis modellərində əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir [19] və lipopolisaxarid təsir etdikdən sonra siçanlarda HMGB 1 səviyyəsi 8 saatdan sonra artır, 16-32 saatdan sonra yüksək səviyyəyə çatır. HMGB 1 səviyyəsinin sekresiyasının gec artması sepsisli xəstələrdə HMGB1 antitellərinin istifadə olunması üçün bir pəncərə hesab olunur [20]. Tədqiqatlar göstərilmişdir ki, HMGB 1 ifrazının azaldılması sepsisdən əziyyət çəkən siçanlarda effektiv olaraq yaşama şansını artırmışdır [21].

Ədəbiyyat məlumatlarına əsaslanaraq HMGB1 zülalının sepsisin inkişafında, gedişində və nəticələrin formalaşmasında rolunun böyük olduğunu demək olar. Bütün yenidoğulanlarda infeksiyalaşma olduğu halda belə sepsisin bütün uşaqlarda inkişaf etmədiyini düşünsək, meyledici genetik faktorun olması düşündürücüdür. Bu baxımdan sepsisin inkişafında genetik mutasiyaların və gen polimorfizmlərinin öyrənilməsi də təbabətin əsas müasir istiqamətlərindən biridir.

Hal-hazırkı tədqiqat işinin də əsas məqsədi yenidoğulanlarda HMGB1 genində tək nukleotid variasiyalarının (TNV-single nucleotide variation) mövcudluğunun sepsisin inkişafında rolunu müəyyənləşdirməkdən ibarət olmuşdur.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI:

Tədqiqata 99 yenidoğulan cəlb edilmişdir. Yenidoğulanların müayinəsi Azərbaycan Respublikasının Perinatal mərkəzinin reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsi, Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun Reanimasiya və İntensiv Terapiya şöbəsin, Elmi-Tədqiqat Mama-Ginekologiya İnstitutunun Yenidoğulanlar şöbəsində aparılmışdır.

Tədqiqata daxil edilmə kriteriyaları-hestasiya yaşının 34-42 həftə arasında olması, sepsisə şübhə olması, şərti sağlam yenidoğulanlar; Xaric edilmə kriteriyası isə -hestasiya yaşı 34 həftədən kiçik olan uşaqlar, görünən inkişaf qüsuru, anadangəlmə metabolik xəstəliyi olan uşaqlar olmuşdur.

Uşaqların hestasiya yaşı mean-37,34 həftə, Standart meyletmə (SM)-1,63, 95% Etibarlılıq intervalı (Eİ) aşağı hədd (AH)-37,01, yuxarı hədd (YH)-37,7, kütləsi orta dəyər- 3092 qram, SM 431,7, 95% Eİ Ah-3003, YH-3182 olmuşdur. Sepsisə şübhə olan uşaqlar əsasən həyatının ilk sutkasında intensiv terapiya

şöbəsinə respirator distress diaqnozu ilə daxil olmuşlar. Bütün uşaqlarda klinik, laborator (şöbəyə daxil olan günü rutin analizlər-qanın ümumi analizi, koaguloqramma, CRP, qanın bakterioloji müayinəsi) və instrumental müayinələr aparılmışdır. Avropa Tibb Agentliyinin (EMA-European Medicine Agency) sepsis diaqnozu üçün olan təyinatına əsaslanaraq ən azı 2 klinik və ən azı 2 laborator əlamətin olması ilə sepsis diaqnozu qoyulmuşdur. Bakterioloji müayinə nəticələrinə əsasən təsdiq edilmiş sepsis və klinik sepsis diaqnozu qoyulmuşdur. Həmçinin epikriz vərəqəsində olan məlumatlarla yanaşı, anadan sorğu əsasında anamnestic məlumatlar toplanmışdır. Yenidoğulanlarda HMGB1 gen ardıcılığının təyini üçün periferik qan nümunəsi 2 ml olmaqla EDTA-lı sınaq şüşələrinə götürülmüşdür. Genetik analiz Azərbaycan Respublikası Dövlət Təhlükəsizlik Xidmətinin Hərbi Tibbi baş İdarəsinin Hərbi hospitalının genetik laboratoriyasında aparılmışdır. Burada HMGB1 genin növbəti nəsil ardıcılığının öyrənilməsi (next generation sequencing for HMGB1 whole gen

sequencing)- həyata keçirilmişdir. Bunun üçün ilkin olaraq genin ilkin nukleotid (primer) sintezi, DNA və ilkin nukleotidlə PCR aparılmış (nippon FastGene Optima HotStart Ready Mix ilə), daha sonra 0,2% Agarose jel ilə PCR bant kontrolları edilmişdir (MIDORI Green Advance Agarose Tablet ilə). Illumini DNA prep. kit ilə NGS kitabxanaları hazırlandıqdan sonra Novaseq 6000 NGS cihazında oxutmalar həyata keçirilmişdir. Analiz nəticələri və anamnestik məlumatlar excel proqramında yığılmış və kodlaşdırılma aparıldıqdan sonra Windows 10 sistemində SPSS statistik paketində işlənmişdir. Bu zaman keyfiyyət göstəricilərinin qruplar üzrə Chi Square cədvəlində proporsiyası təyin edilmiş və

müqayisəsi aparılmış, eyni zamanda statistik əhəmiyyətli göstəricilərin sepsisin inkişafında rolunu öyrənmək üçün ikili regressiya (binary regression) üsuli tətbiq edilmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏSİ:

Validəynlərin qohumluq əlaqəsi (var, yox), Hamiləliyin sayı (1,2,3 və daha çox olmaqla), doğuşun sayı (1,2,3 və daha çox olmaqla), hamiləliyin fəsadlı gedişi (var, yox), əvvəlki hamiləliklərdən doğulan uşaqlarda ölümün olması (var, yox), mamalıq anamnezində düşüklərin olması və HMGB1 gen ardıcılığında rast gəlinən TNV-lərin olması (var, yox) kimi kodlaşdırılmışdır. Alınan nəticələr cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 1. Anamnestik məlumatların qruplar üzrə paylanması .

		Kontrol, N=30	Sepsisə şübhəli, n=69	
FHA		14 (46,7%)	50 (72,5%)	$\chi^2=6,088$, $p=0,014$
HS	1	9 (30%)	22 (31,9%)	$\chi^2=0,190$, $p>0,05$
	2	7 (23,3%)	17 (26,1%)	
	3	14 (46,7%)	29 (42,0%)	
Qohumluq		2 (6,7%)	12 (18,2%)	$\chi^2=1,98$, $p>0,05$
Doğuşun sayı	1	9 (30%)	30 (43,5%)	$\chi^2=2,015$, $p>0,05$
	2	9 (30%)	20 (29%)	
	3	2 (40%)	19 (27,5%)	
Əvvəlki hamiləliklərdən olan və tələf olan uşaqlar		2 (6,7%)	4 (5,8%)	$\chi^2=0,028$, $p>0,05$
Anamnezdə düşüklərin olması		2 (6,7%)	14 (20,3%)	$\chi^2=2,864$, $p>0,05$
Evdə xəstə uşağın olması		0	2 (2,9%)	$\chi^2=0,901$, $p>0,05$
TNV1	yoxdur	20 (66,7%)	46 (66,7%)	$\chi^2=3,188$, $p>0,05$
	heteroziqot	10 (33,3%)	17 (24,6%)	
	homoziqot	0	6 (8,7%)	
TNV2	yoxdur	21 (71%)	46 (66,7%)	$\chi^2=2,872$, $p>0,05$
	heteroziqot	9 (30%)	17 (24,6%)	
	homoziqot	0	6 (8,7%)	
TNV3	yoxdur	19 (63,3%)	47 (68,16%)	$\chi^2=0,215$, $p>0,05$
	heteroziqot	11 (36,7%)	22 (31,9%)	
TNV4	yoxdur	27 (90%)	62 (91,2%)	$\chi^2=0,035$, $p>0,05$
	heteroziqot	3 (10%)	6 (8,8%)	

Qeyd: FHA-fəsadlaşmış hamiləlik anamnezi, HS-hamiləlik sayı, TNV 1- rs3742305&COSV58104338, TNV 2-rs2249825, TNV 3-rs41376448, TNV 4-rs1060348 sırasında olan tək nukleotid variasiyası

Sağlam və sepsisə şübhəli uşaqlar anamnestic məlumatların paylanmasına yalnız fəsadlaşmış hamiləliyin olması görə statistik dürüst fərqlənmişdir. Belə ki, sepsisə şübhəli olan uşaqların analarının 72,5%-də hamiləliyin fəsadlaşması qeyd edilmişdir. Sepsisə şübhəli olan uşaqlar dinamikada sepsisin inkişafına görə sepsis və sepsis olmayan qrup-

Pnevmoniya, Respirator Distres Sindromu infeksiya ilə birgə qeyd edilən uşaqlar olmaqla 2 qrupa ayrılmışlar. Sepsisə şübhəli olan uşaqlar üçün anamnestic məlumatların sepsisin inkişafındakı rolunu aydınlaşdırmaq məqsədilə şans nisbəti ilə yanaşı, risk nisbəti də təyin edilmişdir.

Cədvəl 2. Sepsisə şübhəli olan yenidoğulanlarda anamnestic məlumatların və HMGB1 gen TNV allellərinin paylanması

		Sepsis n=51	Sepsis olmayan,n=18	
FHA		34 (66,7%)	16 (88,9%)	$\chi^2=3,293$, p=0,07
HS	1	14 (27,5%)	8 (44,4%)	$\chi^2=2,408$, p>0,05
	2	13 (25,5%)	5 (27,8%)	
	3	24 (47,1%)	5 (27,8%)	
qohumluq		12 (23,5%)	0	$\chi^2=5,127$, p=0,024
Doğuşun sayı	1	18 (35,3%)	12 (66,7%)	$\chi^2=5,332$, p=0,07
	2	17 (33,3%)	3 (16,7%)	
	3	16 (31,4%)	3 (16,7%)	
Əvvəlki hamiləliklərdən olan və tələf olan uşaqlar		2 (6,7%)	4 (5,8%)	$\chi^2=0,028$, p>0,05
Anamnezdə düşüklərin olması		2 (6,7%)	14 (20,3%)	$\chi^2=2,864$, p>0,05
Evdə xəstə uşağın olması		0	2 (2,9%)	$\chi^2=0,901$, p>0,05
TNV1	yoxdur	30 (58,8%)	16 (88,9%)	$\chi^2=5,730$, p=0,057
	heteroziqot	15 (88,2%)	2 (11,1%)	
	homoziqot	6 (11,8%)	0	
TNV2	yoxdur	30 (58,8%)	16 (88,9%)	$\chi^2=5,730$, p=0,057
	heteroziqot	15 (88,2%)	2 (11,1%)	
	homoziqot	6 (11,8%)	0	
TNV3	yoxdur	31 (60,8%)	16 (88,9%)	$\chi^2=4,839$, p=0,028
	heteroziqot	20 (39,2%)	2 (11,1%)	
TNV4	yoxdur	46 (92,0%)	16 (88,9%)	$\chi^2=0,159$, p=0,690
	heteroziqot	4 (8%)	2 (11,1%)	

Qeyd: FHA-fəsadlaşmış hamiləlik anamnezi, HS-hamiləlik sayı, TNV 1- rs3742305&COSV58104338, TNV 2-rs2249825, TNV 3-rs41376448, TNV 4-rs1060348 sırasında olan tək nukleotid variasiyası

Gen ardıcılığının rs41376448 sırasında 3_prime_UTR_ əlavə 1 nukleotid (insertion) olmaqla, sepsis olan uşaqlarda heteroziotot formada daha çox qeyd edilmişdir ($p=0,028$). Digər sıralarda olan dəyişiklikləri allelin formasından asılı olmayaraq təsnifləndirdikdə, yəni, gen ardıcılığında dəyişiklik var və yox deyə qruplara ayırdıqda görürük ki, rs3742305&COSV58104338 (intron variant, TNV, modifier-dəyişdirici təsirdə $hgvsc\ 471+33G>C$, $\chi^2=5,412$, $p=0,02$) və rs2249825 (intron variant, TNV, modifier-dəyişdirici təsirdə $hgvsc\ -14-72C>G$, $\chi^2=5,412$, $p=0,02$) sıralarında olan dəyişiklik sepsisli uşaqlarda üstünlük təşkil etmişdir. Rs 3742305&COSV58104338 və rs 2249825 SNV də olan dəyişiklik 22 yenidoğulanda eynilə olmuş, yalnız bir körpədə ikisindən biri olmuşdur.

Hamiləlik və mamalıq anamnezinin sepsisin inkişafında proqnostik əhəmiyyəti aşkar edilməmiş, gen polimorfizmindən isə rs3742305&COSV58104338 və rs2249825 və rs41376448 SNV-ləri arasında korrelyasiya olduğu üçün birindən istifadə etməklə hazırlanan modeldə rs1060348 SNV-nin mövcudluğu əhəmiyyətli olmamışdır. Digər TNV-ləri daxil etməklə model hazırladıqda rs3742305&COSV58104338 TNV daxil edilməklə yaratdığımız model daha informativ olmuşdur. Bu TNV-nin olması (alleldən asılı olmayaraq) sepsisin olması riskini 5,6 dəfə artırmışdır. Modelin düzgünlük faizi 73,9% olmuş, Hoshmer və Lemeshou testinin ehtimal dəyəri $p>0,05$ olmuşdur ki, buda modelin reqressiya üçün uyğun olduğunu əks etdirir..
Cədvəl 3

Cədvəl 3. Sepsisə şübhəli yenidoğularda rs3742305&COSV58104338 TNV-nin sepsisin proqnozunda rolunu əks etdirən regression ikili analizinin nəticəsi

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Aşağı hədd	Yuxarı hədd
mərhələ 1	rs3742305&COSV58104338 SNV	1,723	0,802	4,613	1	0,032	5.600	1.162	26.976
	Sabit	0,629	0,310	4,123	1	0,042	1.875		

Qeyd: B-koeffisient, S.E.-standart xəta, Wald-test dəyəri, df (degree of freedom)-sərbəstlik dərəcəsi, Sig-ehtimal dəyəri, Exp(B)-exponensial (işlə edici) beta koeffisient, 95% Cİ Exp (B)-exponensial dəyərin etibarlılıq intervalı

Eyni göstəricilərlə bütün 99 uşaqda sağlam qrup daxil olmaqla sepsisin inkişafını proqnoz edən modeli addım-addım qurduqda valideynlərin

qohum və rs3742305&COSV58104338 SNV-nin olması əhəmiyyətli olmuşdur. Cədvəl 4.

Cədvəl 4. 99 sağlam və sepsisə şübhəli yenidoğularda rs3742305&COSV58104338 SNV və valideynlərin qohumluq əlaqəsinin sepsisin inkişafında proqnostik əhəmiyyəti

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper

Mərhələ 1	rs3742305&C OSV5810433 8 SNV (1)	0,933	0,457	4,165	1	0,041	2.543	1.038	6,232
	Qohumluq əlaqəsi (1)	2,138	0,807	7,012	1	0,008	8.483	1.743	41,290
	Constant	0,498	0,276	3,252	1	0,071	0,608		

Qeyd: `B-koeffisient, S.E.-standart xəta, Wald-test dəyəri, df (degree of freedom)-sərbəstlik dərəcəsi, Sig-ehitimal dəyəri, Exp(B)-exponensial (işə edici) beta koeffisient, 95% CI Exp (B)-exponensial dəyərin etibarlılıq intervalı

Qohumluq əlaqəsi ilə rs3742305&COSV58104338 TNV arasında korrelyasiya qeyd edilməmiş və qohumluq əlaqəsinin modelə daxil edilməsi modelin standart xətasına cüzi təsir etmiş, Nagelkerke R^2 -nı 0,039-dan 0,161-ə artırmışdır. Modelin Hoshmer və Lemeshow testi $p > 0,05$ -bu da modelin reqressiya üçün uyğun olduğunu əks etdirmişdir. Modelin düzgünlük faizi 64,6% təşkil etmişdir.

Ümumiyyətlə, messenger RNT-lərin (mRNA) 3' translyasiya olunmayan bölgələri (3' UTR) mRNT-nin lokalizasiyası, mRNT sabitliyi və tərcümə kimi mRNT əsaslı prosesləri tənzimləməkdə önəmli rol oynayır. Eyni zamanda, 3' UTR zülal-zülal qarşılıqlı təsirlərini (PPI) qurma qabiliyyətinə malikdir və bu vasitə ilə kodlanmış genetik məlumatı zülallara çatdırır. Bu funksiyanın, zülal kompleksinin formalaşması və ya posttranslational modifikasiyalar daxil olmaqla, müxtəlif zülal xüsusiyyətlərini tənzimlədiyi məlumdur; eyni zamanda, zülal konformasiyalarında dəyişikliklərə də səbəb olması gözlənilir. Buna əsasən, 3' UTR vasitəçiliyi ilə məlumat ötürülməsi amin turşusu ardıcılığında kodlaşdırılmayan zülal xüsusiyyətlərini tənzimləyə bilər. İntronlar isə kodlaşdırmayan nukleotid ardıcılıqları kimi qəbul edilir. Splicing zamanı RNT transkriptinin bəzi hissələri (intronlar) çıxarılır, digər hissələr (ekzonlar) isə kodlaşdırıcı RNT-lərin (mRNT, rRNT və tRNT) formalaşmasında birləşdirilir. Həmçinin, kodlaşdırmayan RNT genləri də intronik hissələrin bir hissəsidir. Orta hesabla, insan genində 7,8 intron və 8,8 ekzon

mövcuddur. Tək nukleotid polimorfizmləri (SNP-lər) insan geninin müxtəlif mövqelərində, promotorlarda, ekzonların və intronların dəyişən bölgələrində, terminatorlarda, həmçinin UTR-lərdə (5'- və 3'- tərcümə olunmayan bölgələr) mövcuddur. Buna görə də, bir çox xəstəliklər müxtəlif mexanizmlər vasitəsilə SNP-lərlə əlaqələndirilmişdir. [22].

Genomla geniş əlaqəli tədqiqatlara qədər (GWAS) genetik variantlar və insan xəstəlikləri arasında əlaqəni öyrənmək üçün əsasən genin protein kodlaşdırıcı regionunda qeyri -sin onim tək nukleotid variantla fokuslanmışdır. Sonra Next generation sequencing insan genində kodlaşdırmayan variantları da aşkar etdi. Xəstəlik daşıyıcıları və ya xəstəliklə əlaqəli variantların çoxu (88%) GWAS-da kodlaşdırmayan regionlarla əlaqəli olmuşdur (43% intron, 43% intergenik)İntergenik TNV xromatin vəziyyətinə təsir etməklə və promotor və ya gücləndirici -əlaqəli aktivliyə təsir etməklə gen ekspressiyasının modulyasiya edir, intron TNV əsasən mRNT-də ayrılmanı (splicing) dizrequlyasiya etməklə bioloji aktivliyi tənzimləyir. GWAS-da 20000 xəstəliyə səbəb olan iTNV-lər ayrılma prosesinə təsir etməyi sadələşdirilmiş və bu patoloji vəziyyət əsasən ayrılma-birləşmə sərhəddində yerləşmişdir. Tədqiqatda göstərilmişdir ki, xəstəliyə səbəb-i TNV-lər alternativ parçalanmaya təsir edir, qorunan genom regionlarında lokalizə edir və funksional domain-kodlaşdırıcı eksonla əlaqələndirir. [23]

HMGB1 DNT bağlı nuklear faktor modulyasiya edən transkripsiya və əhəmiyyətli sitokin olub, infeksiya və qeyri-infeksiyon iltihab zamanı-autoimmun, kanser, treavma və işemiya reperfuziyon zədələnmə cavab reaksiyasında iştirak edir. Eyni zamanda ribosomların biogenezinə tənzimləyir. Həmçinin apoptoz proseslərində osteoklast differensiasiyası, transkripsiyanın tənzimində, genin transkripsiyasını selektiv təşviq edir. Kritik xəstə olan sepsisli və SIRS-li xəstələrdə HMGB1 gen polimorfizminin əhəmiyyəti tədqiqatlarda verilmişdir. [24]

Beləliklə, bizim tədqiqat işinin nəticəsinə əsasən HMGB1 genində allel formasından asılı olmayaraq tək nukleotid variasiyasının olması sepsisin inkişafına təsir göstərməklə, yeni tədqiqatların istiqamətini müəyyənləşdirməyə imkan verir. Belə ki, bu zaman zülal funksiyasındakı dəyişikliklər sepsisin inkişafına şərait yaradan metabolik pozulmalara səbəb ola bilər ki, sepsisin önlənməsində və ya klinik gedişin proqnozlaşdırılmasında yeni tədqiqatların aparılmasına əsas yaradır.

TƏŞƏKKÜRLƏR:

Tədqiqat işinin materiallarının toplanmasına şərait yaratdığı üçün Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Kubra Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun, Elmi-Tədqiqat Mamalıq-Genokologiya İnstitutunun, Respublika Perinatal mərkəzin rəhbərliyi və əməkdaşlarına, genetik analizlərin aparılmasına şərait yaratdığı üçün DTX-nin Hərbi Tibbi Baş İdarəsinin Hərbi Hospitalının rəhbərliyi və genetik laboratoriyasının rəhbərliyi və əməkdaşlarına dərin təşəkkür edirik.

Əlavə məlumatlar.

Minnətdarlıq.

Bu məqalə milli səviyyədə aparılmış araşdırma və təhlil nəticəsində ərsəyə gəlmişdir; hazırlanmasında iştirak edən bütün həmkarlarımı təşəkkür edirəm.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlil və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şəfahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (ATUJ, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Nəşr üçün razılıq.

Nəzərdə tutulmur.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı, Azərbaycan.

Göndərilib: 16 aprel 2025-ci il. **Qəbul edilib:** 17 aprel 2025-ci il. **Elektron nəşr:** 20 aprel 2025-ci il.

Ədəbiyyat siyahısı:

1. Fleischmann-Struzek, C. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Resp. Med.* 6, 223–230 (2018).
2. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels & Trends in Child Mortality: Report 2019, Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (United Nations Children's Fund, New York, 2019).
3. Iroh Tam, P. Y. & Bendel, C. M. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr. Res.* 82, 574–583 (2017).
4. van der Poll T, van de Veerdonk F, Scicluna B, Netea M. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* (2017) 17:407–20. 10.1038/nri.2017.36
5. Venereau E, De Leo F, Mezzapelle R, Careccia G, Musco G, Bianchi ME. HMGB1 as biomarker and drug target. *Pharmacol Res* (2016) 111:534–44. 10.1016/j.phrs.2016.06.031
6. Yu Y, Tang D, Kang R. Oxidative stress-mediated HMGB1 biology. *Front Physiol* (2015) 6:93. 10.3389/fphys.2015.00093
7. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* (2017) 39:517–28. 10.1007/s00281-017-0639-8
8. Khambu B, Huda N, Chen X, Antoine DJ, Li Y, Dai G, et al. HMGB1 promotes ductular reaction and tumorigenesis in autophagy-deficient livers. *J Clin Invest.* 2019;129:2163. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Huang W, Tang Y, Li L. HMGB1, a potent proinflammatory cytokine in sepsis. *Cytokine.* 2010;51:119–26. [PubMed] [Google Scholar]
10. Thomas JO, Stott K. H1 and HMGB1: modulators of chromatin structure. *Biochem Soc Trans.* 2012;40:341–6. [PubMed] [Google Scholar]
11. Stros M. HMGB proteins: interactions with DNA and chromatin. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1799:101–13. [PubMed] [Google Scholar]
12. Xie M, Yu Y, Kang R, Zhu S, Yang L, Zeng L, et al. PKM2-dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation. *Nat Commun.* 2016;7:13280.
13. Andersson U, Yang H, Harris H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets* (2018) 22:263–77. 10.1080/14728222.2018.1439924
14. Magna M, Pisetsky DS. The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. *Mol Med* (2014) 20:138–46. 10.2119/molmed.2013.00164
15. Deng M, Tang Y, Li W, Wang X, Zhang R, Zhang X, et al. The Endotoxin Delivery Protein HMGB1 Mediates Caspase-11-Dependent Lethality in Sepsis. *Immunity* (2018) 49:740–53. e7. 10.1016/j.immuni.2018.08.016
16. Yang H, Ochani M, Li J, Qiang X, Tanovic M, Harris HE, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2004) 101:296–301. 10.1073/pnas.2434651100
17. Harris HE, Andersson U, Pisetsky DS. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. *Nat Rev Rheumatol* (2012) 8:195–202. 10.1038/nrrheum.2011.222
18. Chen L, Lu Q, Deng F, Peng S, Yuan J, Liu C, et al. miR-103a-3p Could Attenuate Sepsis-Induced Liver Injury by Targeting HMGB1. *Inflammation* (2020) 43:2075–86. 10.1007/s10753-020-01275-0
19. Deng M, Scott MJ, Fan J, Billiar TR. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation. *J Leukoc Biol* (2019) 106:161–69. 10.1002/JLB.3MIR1218-497R
20. Yang H, Wang H, Chavan SS, Andersson U. High Mobility Group Box Protein 1 (HMGB1): The Prototypical Endogenous Danger Molecule. *Mol Med* (2015) 21 Suppl 1:S6–S12. 10.2119/molmed.2015.00087
21. Yang S, Lee W, Lee BS, Lee C, Park EK, Ku SK, et al. Aloin Reduces HMGB1-Mediated Septic Responses and Improves Survival in Septic Mice by Activation of the SIRT1 and PI3K/Nrf2/HO-1 Signaling Axis. *Am J Chin Med* (2019) 47:613–33. 10.1142/S0192415X19500320
22. Christine Mayr, Regulation by 3'-Untranslated Regions // *Annual Review of Genetics*, 2017, vol 51:171–94, <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120116-024704>
23. Maan Hasan Salih, Adnan F Al-Azzawie and Akeel Hussain Ali Al-Assie, Intronic SNPs and Genetic Diseases: A Review, *International Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, ISSN: 2349-8889 Volume-8, Issue-2 (March

2021) <https://doi.org/10.31033/ijrasb.8.2.36>

24. Brian Kornblit, Lea Munthe-Fog, Hans O Madsen, Jens

Strøm, Lars Vindeløv, Peter Garred
Association
of HMGB1 polymorphisms with
outcome in patients with systemic
inflammatory response syndrome

Critical Care. 2008 Jun 24;12(3):
R83. doi: 10.1186/cc6935

THE ROLE OF HIGH MOBILITY GROUP BOX 1 GENE SINGLE NUCLEOTIDE VARIATIONS IN THE DEVELOPMENT OF SEPSIS IN AZERBAIJANI NEWBORNS

Orujova P.A., Seyidbayeva F.O.

Azerbaijan Medical University, 2nd Children's Diseases department, , Baku, Azerbaijan

E-mail: pusteeli@gmail.com

Abstract

Despite numerous studies, neonatal sepsis remains a pressing issue in neonatology and pediatrics. To date, no specific marker has been identified for the early diagnosis of sepsis. It is known that infection does not lead to sepsis in all newborns, and in such cases, the role of predisposing factors is considered crucial. In particular, the study of genetic polymorphisms that trigger pathological processes and act as modulators has become increasingly relevant in recent years. The aim of the present study was to investigate the role of the nucleotide sequence of the gene encoding the HMGB1 protein, which serves as a modulator of inflammatory processes, in the development of neonatal sepsis. The pregnancy and delivery histories of 99 mothers of newborns, as well as the parental consanguinity, were analyzed. Additionally, the presence of single nucleotide variations (SNVs) in the HMGB1 gene and their alleles were examined in the context of neonatal sepsis development.

It was found that parental consanguinity increased the risk of neonatal sepsis by 8.5 times ($p=0.008$), while the presence of SNVs increased the risk by 2.5 times ($p=0.04$). Among 69 newborns suspected of sepsis, the presence of SNVs increased the likelihood of neonatal sepsis development by 5.6 times ($p=0.04$).

The results of this study highlight the significance of genetic polymorphisms in the development of neonatal sepsis. This not only facilitates the identification of newborns at risk but also underscores the need to develop and implement new approaches for managing the pathological process in these children.

Keys words: neonatal sepsis, HMGB1 gen, single nucleotide variations

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАЦИЙ ГЕНА HMGB1 В РАЗВИТИИ СЕПСИСА У АЗЕРБАЙДЖАНСКИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Оруджова П.А., Сеидбекова Ф.О.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра II Детских болезней, Баку, Азербайджан

E-mail: pusteeli@gmail.com

Резюме

Несмотря на многочисленные исследования, неонатальный сепсис по-прежнему остается актуальной проблемой неонатологии и педиатрии. Так как до сих пор не найден специфический маркер для ранней диагностики сепсиса. Известно, что инфекция у всех новорожденных не осложняется сепсисом, и в таких случаях основную роль играют предрасполагающие факторы. В частности, в последнее время актуальным становится изучение генетических полиморфизмов, которые инициируют патологические процессы и играют роль модуляторов. Целью настоящего исследования являлось изучение роли нуклеотидной последовательности гена, кодирующего белок HMGB1, который выступает модулятором воспалительных процессов, в развитии неонатального сепсиса.

Были исследованы анамнез беременности и родов у 99 матерей новорожденных, степень родства родителей, наличие однонуклеотидных вариаций (ОНВ) в гене HMGB1, а также их аллелей в контексте развития неонатального сепсиса. Установлено, что наличие родства между родителями увеличивает риск развития неонатального сепсиса в 8,5 раз ($p=0,008$), а присутствие ОНВ повышает этот риск в 2,5 раза ($p=0,04$). Среди 69 новорожденных с подозрением на сепсис наличие ОНВ увеличивало вероятность развития неонатального сепсиса в 5,6 раза ($p=0,04$).

Результаты настоящего исследования показывают значимость генетических полиморфизмов в развитии неонатального сепсиса. Это не только позволяет определить новорожденных из группы риска, но и требует разработки и внедрения новых методов управления патологическим процессом у таких детей.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, HMGB1 ген, однонуклеотидные вариации