

DOI: <https://doi.org/10.36719/2663-4619/89/329-339>

**Dünya Abasova**

V.Y.Axundov adına Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu  
dunyaabasova1@gmail.com

**Leyla Əmirova**

V.Y.Axundov adına Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu  
leyla.amirova120@gmail.com

**Sevda Kazımova**

V.Y.Axundov adına Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu  
sevdakazimova94@gmail.com

**Mətanət Qədimli**

V.Y.Axundov adına Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu  
metanetqedimli1984@gmail.com

**Günay Qurbanova**

V.Y.Axundov adına Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu  
gunayqrbnva81@gmail.com

## **PSEUDOMONAS AERUGINOSA PEYVƏNDLƏRİNİN HAZIRLANMASININ İMMUNOLOJİ ASPEKTLƏRİ**

### **Xülasə**

*Pseudomonas aeruginosa* geniş spektrli potensial həyatı təhlükəli infeksiyalara səbəb ola bilən oportunist patogenidir. Dərmanlara davamlı *P. aeruginosa* infeksiyalarının artması bu patogenə qarşı rəşional peyvəndin hazırlanmasını zəruri etmişdir. Bir sıra peyvənd platformaları klinikadan əvvəlki tədqiqatlarda ümidverici nəticələr göstərdi, lakin heç bir peyvənd lisenziyalaşdırma üçün uğurla inkişaf etmədi. Aparılan tədqiqatlar effektiv *P. aeruginosa* peyvəndi infeksiyanın qarşısını almaq üçün Th17 tipli CD4+T hüceyrələrinin əhəmiyyətli olduğunu göstərdi. Bu araşdırmada Th17 tipli hüceyrə immunitetini induksiya edən *P. aeruginosa* vaksinləri tədqiq edilmişdir. Yoluxmuş toxumalara peyvəndin yaratdığı toxunulmazlığı hədəfləmək üçün peyvəndin dizaynında köməkçi seçimin və immunizasiya marşrutunun seçilməsi vacibdir. Hüceyrə immunologiyası və köməkçi biologiyadakı son nailiyyətlər insan populyasiyalarım qoruya bilən effektiv *P. aeruginosa* vaksin platformalarının tapılmasına təsir göstərə bilər.

**Açar sözlər:** *Pseudomonas aeruginosa*, peyvəndlər, hüceyrə toxunulmazlığı, adyuvant, Th17

**Dunya Abasova**

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis  
named after V.Y.Akhundov  
dunyaabasova1@gmail.com

**Leyla Amirova**

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis  
named after V.Y.Akhundov  
leyla.amirova120@gmail.com

**Sevda Kazımova**

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis  
named after V.Y.Akhundov  
sevdakazimova94@gmail.com

**Matanat Gadimli**

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis  
named after V.Y.Akhundov  
metanetqedimli1984@gmail.com

**Gunay Gurbanova**

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis  
named after V.Y.Akhundov  
gunayqrbnva81@gmail.com

## **Preparation of *Pseudomonas aeruginosa* vaccines immunological aspects**

### **Abstract**

*Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic pathogen that can cause a wide range of potentially life-threatening infections. The increase in drug-resistant *P. aeruginosa* infections has necessitated the development of a rational vaccine against this pathogen. A number of vaccine platforms have shown promising results in preclinical studies, but no vaccine has been successfully developed for licensure. Studies have shown that Th17-type CD4+ T cells are important for effective *P. aeruginosa* vaccine to prevent infection. In this study, *P. aeruginosa* vaccines inducing Th 17 type cell immunity were studied. Selection of adjuvant selection and immunization route is important in vaccine design to target vaccine-induced immunity to infected tissues. Recent advances in cellular immunology and adjuvant biology may influence the discovery of effective *P. aeruginosa* vaccine platforms that can protect human populations.

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, vaccines, cellular immunity, adjuvant, Th17

### **Giriş**

#### ***P. aeruginosa*nın xüsusiyyətləri**

*Pseudomonas aeruginosa* ətraf mühitdə geniş yayılmış qram-mənfi, hərəkətli, çubuqşəkilli bakteriyadır. *P. aeruginosa* süni tənəffüslə bağlı pnevmoniya, kistik fibroz (KF) xəstələrində xroniki ağciyər infeksiyası, yanıq və yumşaq toxuma infeksiyaları da daxil olmaqla, həyat üçün təhlükə yaradan bir sıra potensial infeksiyaların etioloji agenti və tipik şərti patogendir. Dərmana davamlı *P. aeruginosa* infeksiyalarının artması Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı *P. aeruginosa* – bakteriyasına qarşı yeni metodların işlənilib hazırlanmasını mühüm problemlər siyahısına salmışdır (World Health Organization).

*P. aeruginosa* yüksək dərəcədə qorunmuş əsas genoma və geniş çeşidli daşıyıcılara, transkripsiya tənzimləyicilərinə və iki komponentli tənzimləyici sistemləri kodlayan yüksək dəyişkən əlavə genoma malikdir (Klockgether, Jens, 2011: 150). *P. aeruginosa*-nın genetik müxtəlifliyi ona torpaqda, suda, ventilyasiya avadanlıqlarında əmələ gələn biofilmlərə qədər müxtəlif mühitlərdə sağ qalmağa şərait yaradır. Qeyd etmək lazımdır ki, bu genetik elastiklik *P. aeruginosa*-nın bir çox dərmanlara qarşı müqavimətini artırır (Centers for Disease Control and Prevention).

*P. aeruginosa* ev sahibi daxilində sahib hüceyrələrinə bağlanmağa kömək edən səthi hüceyrə molekullarına, ev sahibinin immun reaksiyasından yayınmaq və ya modulyasiya etmək üçün toksinlər və effektor zülalları istehsal edən bakterial ifrazat sistemlərinə (tip 3 sekresiya sistemləri) malikdir. *P. aeruginosa* immuniteti zəif olan insanlarda, flagella və hüceyrə səthlərinə yapışmağa vasitəçilik edən çoxsaylı piliyərdən istifadə edir. *P. aeruginosa*nın səthi komponentləri olan lipopolisaxarid (LPS), ekzopolisaxarid və alginat bakteriyasının sahib hüceyrələrə yapışmasına kömək edir. Alginat bakteriyayı sərt mühitlərdən, oksidləşdirici stressdən və immunoloji hücumdan qoruyur, məsələn, KF ağciyərində rast gəlinir (Hentzer, Morten, 2001). Alginat *P. aeruginosa*nın KF olan şəxslərin ağciyərlərində qalmasına imkan verir ki, bu da xroniki infeksiyaya, xəstələnmənin artması və bu xəstələr üçün proqnozun pisləşməsinə səbəb olur. *P. aeruginosa*nın xarici membranında bakteriyayı sabitləşdirmək və qorumaq funksiyasını yerinə yetirən, o cümlədən membran maneəsi vasitəsilə molekulyar nəqli idarə edən və ya asanlaşdırıcı zülalları vardır. Bu zülalları *P. aeruginosa* seroqrupları arasında yüksək dərəcədə qorunur və biofilmin formalaşması zamanı fenotipik olaraq sabit qalır (Doring, Gerd, and Gerald, Pier, 2008). Bu səth və ifraz olunan komponentlər birlikdə ev sahibinin immun sistemini modulyasiya edərək, toxumalarına zərər verər və

bakterial virulentliyi təyin edə bilər. Bu komponentlərin çoxu adaptiv immun cavabların təbii hədəfidir və peyvənd komponenti kimi tədqiq edilmişdir (Moradali, Ghods, Rehm, 2017).

### **P. aeruginosa infeksiyaları**

P. aeruginosanın malik olduğu çoxlu virulentlik faktorları P. aeruginosa infeksiyaları ilə əlaqəli xəstəliyin müxtəlif təzahürlərinə kömək edir. P. aeruginosa mühüm insan patogeni olub, tənəffüs, sidik yollarında, dəri və yumşaq toxumalarda, gözlərdə və qulaqlarda infeksiya yaradır. Bu infeksiyalar, əsasən müdafiə mexanizmlərində fiziki, faqositik və ya immunoloji qüsurları olan xəstələrdə baş verir. Nazokomial patogen kimi P. aeruginosa infeksiyaları səhiyyə sistemi üçün ağır yük yaradır və ventilyasiya ilə əlaqəli pnevmoniyaların 17%-ni, kateterlə əlaqəli sidik yolları infeksiyalarının 10%, qan axını infeksiyalarının 4% və cərrahi sahə infeksiyalarının 6%-ni (Sievert, Dawn, 2013: 1-14) təşkil edir. P. aeruginosa KF xəstələrinin ağciyərlərini yoluxdurur, bu şəxslərdə ağır xəstəliyə və ölüm səbəblərində üstünlük təşkil edən bakteriyalardır (Weber, David, 2007; Weiner, Michael, 2015). Kimyaterapiyadan qaynaqlanan neytropeniya əziyyət çəkən xəstələrə də pnevmoniya və bakteriyemiya da daxil olmaqla P. aeruginosa infeksiyaları üçün yüksək risk altında olan klinik qrupdur (Ioannis, Chatzinikolaou, 2000; Carratala, Roson, Fernandez-Sevilla, Alcaide, Gudiol, 1998; Thirumala, Raghukumar, Madhusudanan Ramaswamy, and Sanjay Chawla, 2010). Klinik infeksiyanın müxtəlifliyi və artan dərman müqaviməti P. aeruginosaya qarşı rasional şəkildə hazırlanmış peyvəndin olmasını zəruri etmişdir. P. aeruginosa peyvəndi üçün hədəf əhali genişdir- yaşlılar, əsas xroniki ağciyər xəstəlikləri olanlar və hərbi personal.

### **P. aeruginosa vaksin tədqiqatları**

P. aeruginosa ilə əlaqəli yoluxma və ölüm hallanna baxmayaraq, infeksiyanın qarşısının alınması üçün heç bir vaksin lisenziyalaşdırılmamışdır. 1970-ci ildə Alexander və Fisher P. aeruginosa LPS əsaslı peyvəndin yanıt xəstələrində ölümün qarşısını aldığına istinad edən məktub dərc etdilər (Alexander, Wesley, Myron, Fisher, 1970). Həmin nəşrdən sonra P. aeruginosa peyvəndinin hazırlanması və lisenziyalaşması üçün çoxsaylı tədqiqatlar aparılmışdır. P. aeruginosa üçün peyvənd hazırlanarkən antigenlərin identifikasiyasına və müxtəlif peyvənd platformalarının, o cümlədən canlı zəiflədilmiş və ya tam hüceyrə təsirsizləşdirilmiş ştamların, konjugat və DNT vaksinlərinin istifadəsinə diqqət yetirilmişdir. Bu namizəd peyvəndlərdən bəziləri heyvan modellərində, qoruyucu antikorlara əsaslanan çox ümidverici nəticələr verdi və klinik sınaqlara qədər irəlilədi. Bu cəhdlərə baxmayaraq, hazırda bazarda heç bir peyvənd yoxdur. Əvvəlki P. aeruginosa vaksinin uğursuzluğu çox faktorludur, bu da keçmiş namizədlərin qiymətləndirmə və təkmilləşdirilmə meyarlarına yenidən baxılmasını tələb edir. Bu icmalda biz son illərdəki namizəd P. aeruginosa vaksinlərini araşdıracağıq (Cədvəl 1) və peyvənd vasitəçiliyi ilə qorunmada spesifik hüceyrə immun cavabları araşdırılmışdır. P. aeruginosa infeksiyası kontekstində humoral (antikor) və hüceyrə immun reaksiyalarının rolunu nəzərdən keçirmək vacibdir.

### **Cədvəl 1.**

#### **Th17 hüceyrə toxunulmazlığını yoxlayan preklinik P. aeruginosa peyvəndi tədqiqatları**

Öyrənmək	Antigen/adjuvan	Marşrut	Model	Hüceyrə immun cavabı
Priebe və başqaları. 2008	PA14AaroA	İntranazal	İntranazal yolla səbəb olan kəskin pnevmoniyaya nisqan modeli	QorumaT hüceyrəsi tərəfindən ifraz olunan IL-17-dən asılı idi

Wu və başqaları. 2012	PopB və PcrH/curdlan	İntranazal	İntranazal yolla səbəb olan kəskin pnevmoniyanın siçan modeli	Qoruma antikordan müstəqil idi və gücləndirilmiş selikli qışa IL-17 və İh17 cavabları ilə əlaqələndirilir
Kamei və başqaları. 2012	PA01AaroA	İntranazal	İntranazal yolla səbəb olan kəskin pnevmoniyanın neytropenik siçan modeli	Peyvəndin effektivliyi CD4+ T hüceyrəsindən asılı idi və ağciyər GM-CSF kritik idi və İL 17-nin artması ilə əlaqələndirildi.
Krause və başqaları. 2013	RGD kapsid modifikasiyası ilə OprF ifadə edən adenoviral vektor	Traxeyadaxili	P.aeruginosa ilə siçanın intratrakeal problemi agar muncuqları ilə əhatə olunmuşdur	Peyvənd nəticəsində ağciyər bakteriya yükünün azalması stimullaşdırılan ağciyər CD4 +T hüceyrələri tərəfindən İL-17, IL-4 və IL-5 istehsalının artması ilə əlaqələndirildi.
Banadkoki və başqaları. 2016	PilA/alum + nalokson	Subkutan	İntranazal yolla səbəb olan kəskin pnevmoniyanın siçan modeli	Peyvəndin səbəb olduğu qorunma stimullaşdırılmış splenositlər tərəfindən IL-17, IFN-γ və IL-4 istehsalının artması ilə əlaqələndirildi.
Korpi və başqaları. 2016	PilA və B tipi flagellin	Subkutan	Siçan yanması sepsisi modeli	Peyvəndin səbəb olduğu qorunma stimullaşdırılmış splenositlər tərəfindən IL-17, qorunma stimullaşdırılmış splenositlər tərəfindən IL-17, IFN-γ və IL-4 istehsalının artması ilə əlaqələndirildi.
Behrouz və b. 2016 31	B tipi flagellin/alum	Subkutan	Siçan yanması sepsisi modeli	Peyvənddən qaynaqlanan müdafiəsi ilə bağlı idi artan istehsalı ilə IL-17, IFN-γ və IL-4 stimullaşdırılmış splenositlər tərəfindən.

Li və başqaları. 2016 32	X-ray şüalanmış P. aeruginosa	İntranazal	intranazal yolla səbəb olan kəskin pnevmoniyanın siçan modeli	Peyvəndin səbəb olduğu qorunma CD4 + T hüceyrələrindən və IL-17 istehsalından asılı idi
Gao və başqaları. 2017 33	Rekombinant OprL/curdan	Intranazal	intranazal yolla səbəb olan kəskin pnevmoniyanın siçan modeli	Peyvənddən qaynaqlanan müdafiəsi ilə bağlı idi CD4 + IL 17 + T hüceyrələrinin artması ilə P-dən sonra siçanların ağciyərləri. aeruginosa infeksiyası
Behrouz et al 2017 34	Bivalent flagellin	İntranazal	Siçan modeli intranazal induksiya kəskin sətəlcəm	Peyvənddən qaynaqlanan qorunmasından asılı idi IL-17-də
Schaefers et al 2018 35	PopB və PCrH kapsullaşdırılmış PLGA-ya* nanohissəciklər	İntranazal	Siçan modeli intranazal induksiya kəskin sətəlcəm	Peyvənddən qaynaqlanan müdafiəsi ilə bağlı idi artması ilə CD4 + IL17 + T hüceyrələri ağciyərlər və artmış IL-17 istehsal stimullaşdırılıb splenositlər
Bakht Azad et al. 2018 36	PilQ və Növ	Subkutan	Yanmış siçan	Peyvənddən qaynaqlanan müdafiəsi ilə bağlı idi artan istehsalı ilə IL-17 və IL-4 tərəfindən stimullaşdırılmış splenositlər.
Meynet və b. 2018 37	Öldürdü Amma Metabolik olaraq Aktiv (KBMA) P. aeruginosa	Subkutan	Siçan modeli intranazal yolla induksiya kəskin sətəlcəm	Peyvənddən qaynaqlanan müdafiəsi ilə bağlı idi qarışıq Th1/Th17- ilə CD4 + T hüceyrəsini yazın cavab.
Baker və başqaları. 2019 38	Xarici membran zülalları/dmLT	İçəridə dəri	Orofaringeal aspirasiyası siçan səbəb olur kəskin	Peyvənddən qaynaqlanan müdafiəsi ilə bağlı idi qarışıq Th1/Th17- ilə

			pnevmoniya	CD4 + T hüceyrəsini yazın cavab verdi və artdı IFN- $\gamma$ və IL-17 ağciyərlərdə istehsal P. aeruginosa-dan sonra infeksiya.
--	--	--	------------	--

### **P. aeruginosa üçün immun cavablar**

P. aeruginosaya qarşı immunitet geniş şəkildə KF xəstələrində tədqiq edilmişdir. P. aeruginosa ilə kolonizasiya edildikdən sonra, KF xəstələri bir çox P. aeruginosa antigenlərinə antcisim reaksiyaları yaradır. P. aeruginosa ilə xroniki olaraq kolonizasiya olunmayan KF xəstələri alginata qarşı anticisimlərə malikdirlər, opsonofaqositoza vasitəçilik edir (Krauss, Celeste, 1987). Bununla belə, əksər hallarda, anticisimlər infeksiyanın yayılmasının qarşısını ala bilmirlər və bu, infeksiyanın yaratdığı anticisimlərin P.aeruginosaya qarşı kifayət qədər qorunma təmin etmədiyini göstərir. Ağciyər infeksiyalı xəstələrdə əsasən Th2 tipində immun reaksiyası inkişaf edir. IFN-y səviyyəsi(Th1 sitokini) yüksək olan xəstələrdə ağciyərlərin normal funksiyası Th1 T hüceyrələrinin qorunmanın əsas mediatorlarından ola biləcəyini göstərir (Moser, Kjaergaard, Pressler, Kharazmi, Koch, Hoiby, 2000). İFN-qamma səviyyəsi yüksək olan sağlam şəxslərlə P. aeruginosa ilə yoluxmuş KF xəstələri müqayisəli tədqiq edilmişdir. Başqa bir araşdırma bronxoalveolyar yuyulma zamanı ağciyər Th2 hüceyrələrinin, Th2 sitokinlərinin IL-4, IL-13, timusun, aktivasiya ilə tənzimlənən hemokinin (TARC, həmçinin CCL17 kimi tanınır) əhəmiyyətli dərəcədə yüksək səviyyələrini aşkar etdi (Krauss, Celeste, 1987). Th2 sitokinlərinin bronxoalveolyar lavaj maye səviyyələri ağciyər funksiyası ilə tərs korrelyasiya etmişdir. KF olan uşaqlar üzərində aparılan perspektiv tədqiqatda 2 illik tədqiqat zamanıP.aeruginosa inkişaf etdirən xəstələrdə TARC əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır (Tiringer, Kerstin, 2013). KF xəstələrinin selikli qişasının bronxial biopsiyalarında sitokin ekspresiyası kəskin və xroniki infeksiyası olan xəstələrlə müqayisədə yüngül xəstəliyi və təsadüfi kəskinləşmə anamnezi olan KF xəstələrində TGF-P və IFN- ynin səviyyəsi daha yüksək olmuşdur (Wojnarowski, Frischer, Hofbauer, Grabner, Mosgoeller, Eichler, Ziesche, 1999). Yuxarıda təsvir edilən kümülatif tapıntılara baxmayaraq, qeyd etmək lazımdır ki, KF xəstələri immun reaksiyalarında aeruginosa böyük heterogenlik nümayiş etdirə bilirlər. Bundan əlavə, anti-bakterial mexanizmlərin anadangəlmə qüsurları KF ağciyərində adaptiv immunitetin effektivliyini azalda bilər (Moser, 2002). Beləliklə, digər bioloji sistemlərdə və qeyri-KF modellərində də P. aeruginosaya qarşı qoruyucu immuniteti araşdırmaq vacibdir.

Ağciyər infeksiyasının heyvan modelləri də Th1 hüceyrələrinin müdafiə rolunu əks etdirir. Siçanlarda P. aeruginosa ilə təkrar infeksiyaya qarşı müqavimət daha yüksək IFN-y/IL-4 nisbətini əks etdirən Th1 reaksiyası ilə əlaqələndirilmişdir. Canlı zəiflədilmiş P. aeruginosa ştamından istifadə edilən peyvənd tədqiqatında təmizlənmiş IgG-nin passiv ötürülməsi siçanları heteroloji ştam problemindən qoruya bilmədi, aktiv immunizasiya isə daha qoruyucu olmuşdur. Th1 meyli olan siçanlar açıq Th2 meyli olan siçanlarla müqayisədə daha yaxşı qorunur. Bu nəticələr göstərir ki, hüceyrə toxunulmazlığı və xüsusilə Th1 T hüceyrə toxunulmazlığı P. aeruginosa -ya qarşı müdafiədə əsas rol oynaya bilər.

Th17 hüceyrələri kəşf edildikdən sonra, xüsusən də ağciyər patogenlərinə qarşı selikli qişanın immun reaksiyasındakı roluna görə əhəmiyyətli tədqiqatlar aparılmışdır (Ye, Peng, 2001). IL-17-nin çoxsaylı aşağı axın təsirləri göstərir ki, Th17 cavabı selikli qişanın səthlərini qorumaq və dağıdıcı toxuma iltihabını asanlaşdırmaq arasında qeyri-müəyyən bir tarazlıq yaradır. IL-17 G-CSF istehsalını tənzimləməklə qranulopoezi tənzimləyir və həmçinin iltihab ocaqlarında CXC sitokinlərinin induksiyası vasitəsilə neytrofilləri aktiv şəkildə infeksiya yerlərinə cəlb edir. IL-17 də mukoid P. aeruginosa -ya cavab olaraq ağciyərdə induksiya olunur. Kəskin ağciyər ağırlaşmalarından sonra KF xəstələrinin bronxial sekresiyalarında əhəmiyyətli dərəcədə yüksək

səviyyədə IL-17 aşkar edilmiş (17) və IL-17-nin siçan modellərində xroniki *P. aeruginosa* ağciyər xəstəliyinə nəzarət üçün tələb olunduğu göstərilmişdir (Dubin, McAllister, Kolls, 2007). Müəyyən olunmuşdur ki, IL-17A-nın CD4 +T hüceyrələri tərəfindən ifraz olunması neytrofillərin ağciyərlərə sürətlə daxil olması üçün vacibdir (Kamei, Akinobu, 2011). Neytrofillər kəskin ağciyər infeksiyası zamanı *P. aeruginosa* -nın effektiv şəkildə öldürülməsinə səbəb olur ki, bu da Th1 hüceyrələri kimi Th17 hüceyrələrinin *P. aeruginosa* -nın tam nəzarəti üçün vacibliyini göstərir.

### **Peyvəndin səbəb olduğu hüceyrə immunitetinin yeni rolu**

İmmunitet sisteminin hər iki qolu *P. aeruginosa* infeksiyasından qorunmaq üçün birgə işləyə bilər. Aparılan tədqiqatlar göstərir ki, uğurlu *P. aeruginosa* peyvəndi infeksiyaya qarşı tam müdafiə təmin etmək üçün həm opsonizasiya anticisimlərini (Drake, Montie, 1987) , həm də CD4 + T hüceyrələrini meydana çıxarır (Kamei, Akinobu, 2013). *P. aeruginosa*-ya qarşı ev sahibinin immun cavabında hüceyrə immunitetinin roluna baxmayaraq , vaksinasıya nəticəsində yaranan T-köməkçi alt qrupları tam araşdırılmamışdır (Cədvəl 1 )

Canlı və zəiflədilmiş peyvəndlərin tədqiqi göstərdi ki, siçanlarda *P. aeruginosa* intranasal infeksiyasına qarşı peyvəndlə induksiya olunmuş müdafiə Th17 hüceyrələrindən asılıdır, belə ki IL-17-nin antitel vasitəsi ilə tükənməsi yoluxmadan əvvəl və ya IL-17 reseptorunun olmaması peyvəndin səbəb olduğu bakterial mübarizəyə qarşı müdafiəni ləğv edir. Sonrakı tədqiqatlar göstərdiki *P. aureginosa*-nın ağciyər infeksiyasına qarşı yaratdığı müdafiə neytropenik siçanlarda Th17 T hüceyrələrindən asılıdır və ağciyər GM-CSF-i IL- 17 istehsalı ilə bağlı olub həlledici rol oynayır. [27] İmmunonokompetent siçan modelində vaksinlə immunizasiyadan sonra IL-17 CD4+ T hüceyrələri neytrofillərin ağciyərlərə sürətlə yığılması ilə nəticələnir ki, buda *P. aeruginosa* -dan müdafiə yaradır (Li, Yanyan, 2016). Th17-yə əsaslanan əks vaksin strategiyası *P. aureginosa*-nın xarici membranı və sekresiya olunan bir neçə zülalları o cümlədən daxili membran zülalları L (OprL), PopB, PcrH və PilQ daxil olmaqla qoruyucu yaddaş, müdafiə reaksiyalarını induksiya edir. Beləki, PopB və PcrH adjuvant curdlan ilə birlikdə kəskin pnevmoniya modelində *P. aeruginosa* -dan IL-17-dən asılı və anticisimdən asılı olmayan müdafiəni təmin edir (Wu, Weihui, 2012). Aparılan tədqiqatlar göstərdi ki PopB, PcrH, OprL və PilQ-nun və digər peyvənd formulalarında peyvəndin yaratdığı müdafiə ağciyər CD4 + T hüceyrələri (Gao, Chen, 2017) və IL-17 artımı ilə əlaqəlidir (Nikokar, Iraj, 2018).

Son illərdə zülal əsaslı və çoxkomponentli peyvəndlər tədqiq edilmişdir. Pili, flagellin, xarici membran zülalları və tam hüceyrə peyvəndləri sistemli ya da ağciyər daxilində Th1 və Th17 tipli immun cavab reaksiyalarını induksiya edir (Tyurin, Yury, 2017; Krause, 2013; Baker, Sarah, 2019). Bu peyvəndlərin hüceyrə immunitetini induksiya etmək qabiliyyəti antigendən az aslı olan Th-17 tipli vəTh-17-ni stimula edən adjuvantlarının işə düşməsindən ya da peyvənd yollarından aşıdır.

### **Hüceyrə immunitetinə qarşı peyvənd strategiyaları. Adjuvantın seçilməsi**

Antigenin kəşfi və seçimi rəasional peyvənd dizaynında vacib olduğu qədər, adjuvantın seçimində də həlledici əhəmiyyətə malikdir. Adjuvantlar anadangəlmə immun cavabı işə salmaqla, antigen təqdim edən hüceyrələri aktivləşdirən və sonradan əlaqədar peyvənd antigenlərinə qarşı adaptiv immun cavablarını başlatmağa şərait yaradan molekulyar nümunələrdir (PAMPs) (Reed, Steven, Mark, Orr, Christopher, 2013). Adjuvantlar immun çatışmazlığı olan insanlarda və vaksinlərə reaksiyaların zəif olan populyasiyalarda peyvəndin effektivliyini artırma bilər (Manni, Michela, 2011). Belə ki, *P. aeruginosa*nın prelinik və klinik peyvənd tədqiqatları zamanı köməkçi vasitə kimi alüminium\kvas\ duzlarından və ya adjuvantdan istifadə edilmişdir. Kvas adjuvantlığının mexanizmi dəqiq öyrənilməsə də, kvas ilk növbədə anticisim istehsalını artırır. Bu anticisimlər tərəfindən seçilən patogenləri hədəfə alan vaksinlər üçün əla variantdır. CD4 + T hüceyrələri *P. aeruginosa*dan qorunmada əhəmiyyətli rol oynayır, kvas bu patogen peyvəndlər üçün optimal köməkçi \adjuvant\ olmaya bilər.

Təsir mexanizmindən asılı olaraq, adjuvantlar hüceyrə immunitetini Th1, Th2 və ya Th17 reaksiyasına və ya onların bəzi birləşmələrinə yönəldə bilər. Bəzi adjuvantlar-muramil dipeptid bakterial ADP-ribozilləşdirici entroksin köməkçisi və s. peyvənd zamanı Th17 reaksiyalarını gücləndirmək qabiliyyətini nümayiş etdirmişdir. Muramil dipeptid bakterial ADP-ribozilləşdirici

enterotoksin köməkçisi (BARE) , OMP əsaslı P. aeruginosa peyvəndinə dmLT əlavə edilməsi qorunan siçanların ağciyərlərində CD4 +T hüceyrələri tərəfindən IL-17 istehsalını əhəmiyyətli dərəcədə artırdı (Gao, Chen, 2017) . Rekombinant əsaslı vaksinə curdlan OprL adyuvantın əlavə edilməsi ilə analogi nəticələr əldə edilmişdir (Williams, Christopher, 2011).

Th17 əsaslı peyvənd reaksiyasının stimulyasının üstünlüyü, yaşlılar kimi yüksək risk qrupu da daxil olmaqla adekvat anticisim reaksiyalarını inkişaf etdirməyən immun çatışmazlığı olan şəxslərin də yaddaş Th17 hüceyrələrinin təşviqindən faydalana bilmələridir (Muranski, Pawel, 2011; Ouyang, Xinshou, 2011). IL-17 istehsal edən CD4 + T hüceyrələri yaşlı insanlarda da arta bilər ki, bu hüceyrələrin qorunmaq üçün təkamülləşdiyini, yaratdığı yaddaş CD4 + T hüceyrələrinin ağciyər infeksiyasından sonra 24 saat ərzində sürətlə IL-17 istehsal etdiyini göstərir (Liu, Jialin, 2011). Bu, IL-17-nin erkən istehsalının kəskin P.aeruginosa ağciyər infeksiyası zamanı qoruyucu olduğunu göstərən digər tədqiqatlara uyğundur (Chen, Kong, 2011).

Th17 reaksiyalarına əsaslanan peyvənd B hüceyrəsi vasitəsi ilə müdafiədən fərqli olaraq patogen serotipindən asılı deyildir (Tozuka, Miyuki, 2016). Efficient antigen delivery to the draining lymph nodes is a key component in the immunogenic). Bu P. aeruginosa klinik təzahürlərində müşahidə olunan çoxlu serotipik və fenotipik dəyişikliklərdə həlledici rol oynayır.

### **Peyvənd tətbiqi**

Selikli qışa patogenlərinə qarşı uğurlu peyvəndlər işlənib hazırlanmışdır və bəzi tədqiqatlar göstərir ki, peyvəndlərin sistemli çatdırılmasından sonra tənəffüs toxuması da daxil olmaqla, selikli qişalarda immun reaksiyalar aşkar edilə bilər. Bu tədqiqatlar sistemli immunizasiyanın bəzi selikli qişə patogenlərinə, xüsusən qrip virusu və insan papilloma virusuna qarşı qorunmaq üçün adekvat olduğunu göstərir. Digər selikli qişə patogenlərinə, o cümlədən P. aeruginosaya qarşı peyvəndlər tam işlənib hazırlanmamışdır, bu sistemli immunizasiyanın anadangəlmə və adaptiv immun hədəf ala bilməməsi ilə əlaqədardır. P. aeruginosa peyvəndi tədqiqatı sahəsi bu problemə intranazal və intradermal immunizasiya kimi mukozal immun cavabları yaratmaq üçün göstərilən yeni peyvənd marşrutlarından istifadə etməklə cavab verdi (Cədvəl 1) . Əzələdaxili və ya dərialtı immunizasiya kimi sistemli peyvənddən sonra selikli qişə immunitetinin yaranması eyni antigen/adjuvant formulası ilə intradermal və ya internazal peyvənddən sonra yaranan immun reaksiyaları təkrarlama bilməz .

### **Nəticə**

Selikli qişanın patogenlərinə, xüsusən də P. aeruginosa kimi bakterial patogenlərə qarşı peyvəndlərin azlığı selikli qişanın yerli və hüceyrə immunitetini yaratmaq üçün yeni strategiyalara ehtiyac olduğunu göstərir. Peyvəndin yaratdığı immun reaksiyaların ağciyərlərə və digər həssas toxumalara yönəldilməsi çətinlik yaradır, bu səbəbdən tənəffüs yolu infeksiyaları beş yaşdan kiçik uşaqlarda ölüm hallarının əsas səbəbi olaraq qalır. Çoxsaylı son tədqiqatlar göstərdi ki, Th17 CD4+R aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis, Bordetella boğmaca, Streptococcus pneumoniae və Klebsiella pneumoniae daxil olmaqla ağciyər patogenlərinə qarşı peyvənd vasitəsilə toxunulmazlıq üçün vacibdir (40). P.aeruginosa peyvəndinin inkişafı sahəsində həm humoral, həm də hüceyrə immuniteti, xüsusilə Th17 tipli CD4+T hüceyrə cavabları daxil olmaqla, çoxtərəfli immunitetin induksiyasına doğru dəyişiklik nəzərə çarpır. Güclü immunoloji reaksiyaya nail olmaq üçün peyvənd infeksiyaya qarşı həssas olan toxumalarda həm anticisim, həm də T hüceyrə yaddaş reaksiyalarını induksiya etməlidir. P. aeruginosa peyvənd tədqiqatlarında peyvənd marşrutu və Th17 artıran adyuvantlar seçilməlidir. İmmun korrelyatları müəyyən etmək üçün aparılan tədqiqatlar sistemli olub, effektor və yaddaş hüceyrə immunitetini qiymətləndirməsini təmin etməlidir.



### Ədəbiyyat

1. World Health Organization. *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. Geneva (Switzerland): WHO; 2017. [Google Scholar]
2. Klockgether, Jens, et al. (2011). *Pseudomonas aeruginosa* genomic structure and diversity. *Frontiers in microbiology* 2: 150.
3. Centers for Disease Control and Prevention. (2013). *Antibiotic resistance threats in the United States*.
4. Hentzer, Morten, et al. (2001). Alginate overproduction affects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm structure and function. *Journal of bacteriology* 183.18: 5395-5401.
5. Doring, Gerd, and Gerald, Pier, B. (2008). Vaccines and immunotherapy against *Pseudomonas aeruginosa*. *Vaccine* 26.8: 1011-1024.
6. Moradali, M.F., Ghods, S., Rehm, B.H.A. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol.* 7:39 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Sievert, Dawn, M., et al. (2013). National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34.1: 1-14.
8. Weber, David, J., et al. (2007). Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 28.7: 825-831.
9. Weiner, Michael, W., et al. (2015). Impact of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative, 2004 to 2014. *Alzheimer's & Dementia* 11.7: 865-884.
10. Ioannis, Chatzinikolaou, et al. (2000). Recent Experience With *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in Patients With Cancer. *Archives of Internal Medicine* 160.4: 501.
11. Carratala, J., Roson, B., Fernández-Sevilla, A., Alcaide, F., Gudiol, F. (1998). Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med.*;158:868-72. [PubMed] [Google Scholar]
12. Thirumala, Raghukumar, Madhusudanan Ramaswamy, and Sanjay Chawla. (2010). Diagnosis and management of infectious complications in critically ill patients with cancer. *Critical care clinics* 26.1: 59-91.
13. Alexander, J. Wesley, and Myron, W. Fisher. (1970). Vaccination for *Pseudomonas aeruginosa*. *American journal of surgery* 120.4: 512.
14. Krauss, Celeste, M., et al. (1987). Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *New England Journal of Medicine* 317.3: 125-131.
15. Moser, C., Kjaergaard, S., Pressler, T., Kharazmi, A., Koch, C., Hoiby, N. (2000). The immune response to chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis patients is predominantly of the Th2 type. *APMIS.* 108:329-35. [PubMed] [Google Scholar]
16. Krauss, Celeste, M., et al. (1987). Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *New England Journal of Medicine* 317.3: 125-131.
17. Tiringier, Kerstin, et al. (2013). A Th17-and Th2-skewed cytokine profile in cystic fibrosis lungs represents a potential risk factor for *Pseudomonas aeruginosa* infection. *American journal of respiratory and critical care medicine* 187.6: 621-629.
18. Wojnarowski, C., Frischer, T., Hofbauer, E., Grabner, C., Mosgoeller, W., Eichler, I., Ziesche, R. (1999). Cytokine expression in bronchial biopsies of cystic fibrosis patients with and without acute exacerbation. *Eur Resp J.* 14:1136-44. [PubMed] [Google Scholar]

19. Moser, C., et al. (2002). Improved outcome of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection is associated with induction of a Th1-dominated cytokine response. *Clinical & Experimental Immunology* 127.2: 206-213.
20. Ye, Peng, et al. (2001). Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 25.3: 335-340.
21. Dubin, P.J., McAllister, F. and Kolls, J.K. (2007). Is cystic fibrosis a Th 17 disease? *Inflammation Research* 56: 221-227.
22. Kamei, Akinobu, et al. (2011). Mucosal vaccination with a multivalent, live-attenuated vaccine induces multifactorial immunity against *Pseudomonas aeruginosa* acute lung infection. *Infection and immunity* 79.3: 1289-1299.
23. Drake, D., Montie, T.C. (1987). Protection against *Pseudomonas aeruginosa* infection by passive transfer of anti-flagellar serum. *Canadian Journal of Microbiology*. 33:755-63. [PubMed] [Google Scholar]
24. Kamei, Akinobu, et al. (2013). Collaboration between macrophages and vaccine-induced CD4+ T cells confers protection against lethal *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia during neutropenia. *The Journal of infectious diseases* 207.1: 39-49.
25. Li, Yanyan, et al. (2016). X-ray irradiated vaccine confers protection against pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Scientific Reports* 6.1: 18823.
26. Wu, Weihui, et al. (2012). Th17-stimulating protein vaccines confer protection against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 186.5: 420-427.
27. Gao, Chen, et al. (2017). Vaccination with a recombinant OprL fragment induces a Th17 response and confers serotype-independent protection against *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice. *Clinical Immunology* 183: 354-363.
28. Nikokar, Iraj, et al. (2018). Evaluation of the immune responses following co-administration of PilQ and type b-flagellin from *Pseudomonas aeruginosa* in the burn mouse model. *Microbial pathogenesis* 123: 426-432.
29. Tyurin, Yury, A., et al. (2017). Association of Toll-like cell receptors TLR2 (p. Arg753GLN) and TLR4 (p. Asp299GLY) polymorphisms with indicators of general and local immunity in patients with atopic dermatitis. *Journal of immunology research*.
30. Krause, A., et al. (2013). RGD capsid modification enhances mucosal protective immunity of a non-human primate adenovirus vector expressing *Pseudomonas aeruginosa* OprF. *Clinical & Experimental Immunology* 173.2: 230-241.
31. Baker, Sarah, M., et al. (2019). Intradermal vaccination with a *Pseudomonas aeruginosa* vaccine adjuvanted with a mutant bacterial ADP-ribosylating enterotoxin protects against acute pneumonia. *Vaccine* 37.6: 808-816.
32. Reed, Steven, G., Mark, T., Orr, and Christopher, B. (2013). Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nature medicine* 19.12: 1597-1608.58.
33. Manni, Michela, et al. (2011). Muramyl dipeptide induces Th17 polarization through activation of endothelial cells. *The Journal of Immunology* 186.6: 3356-3363.
34. Gao, Chen, et al. (2017). Vaccination with a recombinant OprL fragment induces a Th17 response and confers serotype-independent protection against *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice. *Clinical Immunology* 183: 354-363.
35. Williams, Christopher, S., et al. (2011). BVES regulates EMT in human corneal and colon cancer cells and is silenced via promoter methylation in human colorectal carcinoma. *The Journal of clinical investigation* 121.10: 4056-4069.
36. Muranski, Pawel, et al. (2011). Th17 cells are long lived and retain a stem cell-like molecular signature. *Immunity* 35.6: 972-985.
37. Ouyang, Xinshou, et al. (2011). Potentiation of Th17 cytokines in aging process contributes to the development of colitis. *Cellular immunology* 266.2: 208-217.

38. Liu, Jialin, et al. (2011). Early production of IL-17 protects against acute pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 61.2: 179-188.
39. Chen, Kong, et al. (2011). Th17 cells mediate clade-specific, serotype-independent mucosal immunity. *Immunity* 35.6: 997-1009.
40. Tozuka, Miyuki, et al. (2016). Efficient antigen delivery to the draining lymph nodes is a key component in the immunogenic pathway of the intradermal vaccine. *Journal of Dermatological Science* 82.1: 38-45.

Göndərildi: 10.01.2023

Qəbul edildi: 03.04.2023