

DOI: <https://doi.org/10.36719/2707-1146/38/23-28>

Məhəmməd Nadirov
Azərbaycan Tibb Universiteti
magistrant
mhmmmd.nadirov@inbox.ru
Nigar Mikayılova
Azərbaycan Tibb Universiteti
mikayılova.nigar@inbox.ru
Fərəh Məmmədova
Azərbaycan Tibb Universiteti
mhmmmd.nadirov@inbox.ru

ÜRƏYİN İŞEMİK XƏSTƏLİYİNİN İNKİŞAFINDA APOPTOZ FAKTORU KİMİ QRANZİM B-NİN ROLU

Xülasə

Ürəyin işemik xəstəliyi (İHD), həmçinin koronar arteriya xəstəliyi (CAD) və ya koronar ürək xəstəliyi (CHD) olaraq bilinir. Dünya miqyasında xəstələnmə və ölümün aparıcı səbəbi olaraq qalır. Ürək əzələsinə kifayət qədər qan tədarüki olmadıqda, adətən koronar arteriyaların daralması və ya tıxanması nəticəsində baş verir.

İHD mürəkkəb patofiziologiyası olan multifaktorial vəziyyətdir və onun inkişafına və irəliləməsinə müxtəlif amillər kömək edir. Bu amillər arasında proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümünün bir forması olan apoptoz mühüm rol oynayır. Əsasən sitotoksik T-limfositlərdə və təbii öldürücü hüceyrələrdə olan serin proteaz olan qranzim b ürək hüceyrələrinin apoptozunda və İHD patogenezinə iştirak etmişdir. Bu məqalə, qranzim b-nin işemik ürək xəstəliyinin inkişafında apoptoz faktoru kimi rolunu araşdırır, onun mexanizmlərinə, tənzimlənməsinə və potensial terapevtik təsirlərinə diqqət yetirir.

Açar sözlər: qranzim b, ürək, patofiziologiya, xəstəlik, apoptoz

Muhammad Nadirov
Azerbaijan Medical University
master student
mhmmmd.nadirov@inbox.ru
Nigar Mikayılova
Azerbaijan Medical University
mikayılova.nigar@inbox.ru
Farah Mammadova
Azerbaijan Medical University
mhmmmd.nadirov@inbox.ru

The role of granzyme B as an apoptosis factor in the development of ischemic heart disease

Abstract

Ischemic heart disease (IHD) is also known as coronary artery disease (CAD) or coronary heart disease (CHD). It remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide. It occurs when there is not enough blood supply to the heart muscle, usually as a result of narrowing or blockage of the coronary arteries.

IHD is a multifactorial condition with a complex pathophysiology, and various factors contribute to its development and progression. Among these factors, apoptosis, a form of programmed cell death, plays an important role. Granzyme b, a serine protease mainly found in cytotoxic T-

lymphocytes and natural killer cells, has been implicated in cardiac cell apoptosis and the pathogenesis of IHD. This article examines the role of granzyme b as an apoptosis factor in the development of ischemic heart disease, focusing on its mechanisms, regulation, and potential therapeutic implications.

Keywords: *granzyme b, heart, pathophysiology, disease, apoptosis*

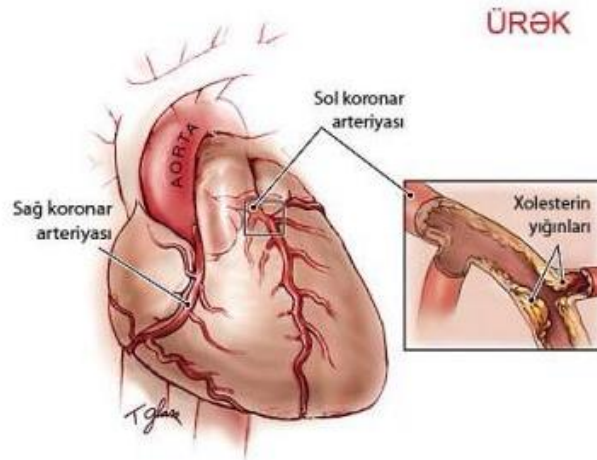
Giriş

Qranzimler əsasən sitotoksik immun hüceyrələrdə, o cümlədən sitotoksik T-limfositlərdə (CTL) və təbii killer (NK) hüceyrələrdə olan serin proteazlar ailəsidir. (Francesca, 2020: 587581). Hədəf hüceyrələrdə apoptozu induksiya edərək, yoluxmuş və ya xərçəngli hüceyrələrə qarşı immun sisteminin müdafiəsində mühüm rol oynayırlar. Qranzim B (GrB) bu ailənin ən yaxşı öyrənilmiş üzvlərindən biridir və güclü proapoptotik fəaliyyəti ilə tanınır (Lord, 2003: 31-38).

GrB CTL və NK hüceyrələrində sitotoksik qranullarda saxlanılır və hüceyrə vasitəçiliyi zamanı sitotoksiklik zamanı bu hüceyrələr və onların hədəf hüceyrələri arasında əmələ gələn immun sinapsa salınır (Huiling, 2021:94). Buraxıldıqdan sonra GrB hədəf hüceyrənin sitoplazmasına daxil olur və müxtəlif hüceyrədaxili substratları parçalayaraq kaspazadan asılı apoptotik şlalə başlayır və nəticədə hüceyrə ölümünə səbəb olur. Viral yoluxmuş və ya xərçəng hüceyrələrinin aradan qaldırılmasında GrB-nin rolu yaxşı qurulmuş olsa da, onun qeyri-immun hüceyrələrdə, xüsusilə də ürək hüceyrələrində iştirakı və İHD patogenezinə töhfəsi artan maraq və araşdırma sahələridir.

Ürəyin işemik xəstəliyi miokardın işemiyası ilə nəticələnən miyokardın qeyri-adekvat qan axını ilə xarakterizə olunur. Bu vəziyyət angina pektorisi, miokard infarktı və ürək çatışmazlığı kimi müxtəlif ürək ağrılaşmalarına səbəb ola bilər.

İHD-nin altında yatan mexanizmlər mürəkkəb və çoxşaxəlidir, ateroskleroz, iltihab, oksidləşdirici stress və apoptozun birləşməsinə əhatə edir.



Şəkil 1. Ürəyin işemik xəstəliyi

Mənbə: <https://ulvimirzoyev.com/our-services/clinical-cardiology/diseases/56-ureyin-isemik-xesteliyi.html>

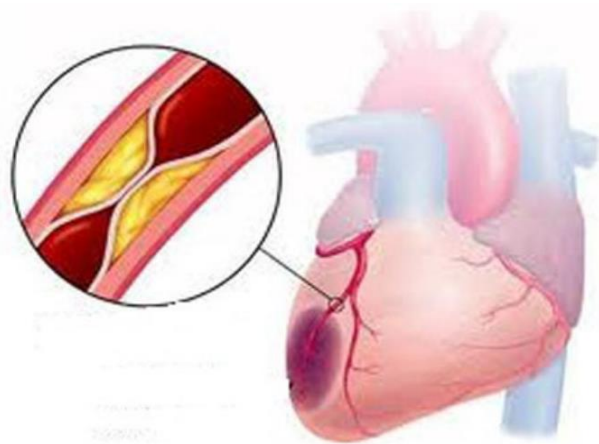
Apoptoz və ya proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü, toxuma homeostazının saxlanmasında, zədələnmiş və ya lazımsız hüceyrələrin aradan qaldırılmasında mühüm rol oynayan, sıx şəkildə tənzimlənən hüceyrə prosesidir. İHD kontekstində kardiomyositlərin (ürəyin əzələ hüceyrələrinin) həddindən artıq apoptozu xəstəliyin inkişafı ilə əlaqədardır. İşemiya, oksidləşdirici stress və iltihab da daxil olmaqla, işemik ürəkdə kardiomyosit apoptozunu təşviq edə bilər.

Son tədqiqatlar GrB-nin kardiomyosit apoptozunda, xüsusən də ürəyin işemik xəstəliyi kontekstində iştirakına işıq salmışdır (Məmmədova, 2015: 305-306). Ənənəvi olaraq immun hüceyrələri ilə əlaqəli olan GrB, işemik hadisələr zamanı miokardda aşkar edilmişdir (Loeb, 2006, 2826-35). CTL və NK hüceyrələri kimi infiltrasiya edən immun hüceyrələrdən ayrılan GrB-nin işemik ürəkdə kardiomyositlərin apoptozuna kömək edə biləcəyi təklif olunur. Bu bölmə GrB-nin

kardiyomiyosit apoptozunu induksiya edə biləcəyi mexanizmləri araşdırır (Məmmədova, 2014:123-124).

Miokard işemiyası zamanı immun hüceyrələr, o cümlədən CTL və NK hüceyrələri iltihab reaksiyasının bir hissəsi kimi işemik miokardın içərisinə nüfuz edə bilər. Bu immun hüceyrələr aradan qaldırılması üçün stresli və ya zədələnmiş kardiyomiyositləri tanıya və hədəfləyə bilər. GrB, bu immun hüceyrələrin içərisində sitotoksik effektor molekulu olaraq, hüceyrə vasitəçiliyi ilə sitotoksiklik zamanı miokardda sərbəst buraxıla bilər (Pearson, 2014:199-212).

GrB miokardda sərbəst buraxıldıqdan sonra, potensial olaraq endositoz və ya digər mexanizmlər vasitəsilə kardiyomiyositlər tərəfindən qəbul edilə bilər. GrB-nin kardiyomiyositlərə daxil edilməsi onun hüceyrədaxili substratlarla qarşılıqlı əlaqədə olmasına və apoptotik şələləni başlamağa imkan verir. GrB-nin qeyri-immun hüceyrələr tərəfindən bu daxililəşdirilməsi tədqiqatın yeni bir sahəsidir və cəlb olunan dəqiq mexanizmləri başa düşmək üçün əlavə araşdırma tələb edir (Perl, 2012: 135-146).

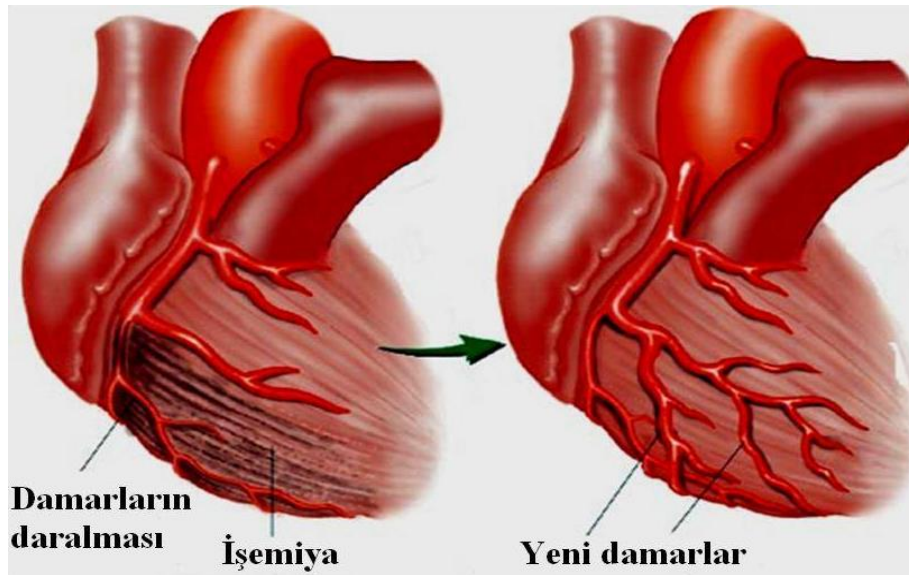


Şəkil 2. Xəstəlik olan damarın görünüşü

Mənbə: <https://ulvimirzoyev.com/our-services/clinical-cardiology/diseases/56-ureyin-isemik-xesteliyi.html>

GrB, kardiyomiyositin sitoplazmasına daxil olduqda, kaspazadan asılı apoptotik yolu aktivləşdirə bilər. Kaspazlar apoptozun icrasında mərkəzi rol oynayan proteazlar ailəsidir. GrB-nin kardiyomiyositlər içərisində kaspaz substratlarını, xüsusən də kaspaza-3 və kaspaza-7-ni parçaladığı göstərilmişdir. Bu kaspazların aktivləşməsi nüvə parçalanmasına, DNT zədələnməsinə və hüceyrə ölümünə səbəb olan bir sıra hadisələrə səbəb olur (Əfəndiyev, 2014:29).

Kardiyomiyositlər daxilində GrB tərəfindən hədəflənən spesifik substratlar hələ də araşdırılır. Bəzi tədqiqatlar, kaspazın aktivləşdirilməsini maneə törədən Bid, pro-apoptotik zülal və apoptoz zülallarının (İAP) inhibitoru kimi potensial namizədləri müəyyən etmişdir. Bu substratların GrB vasitəçiliyi ilə parçalanması kardiyomiyositlər daxilində pro-apoptotik və anti-apoptotik siqnallar arasındakı tarazlığı pozaraq hüceyrə ölümünü təşviq edə bilər.



Şəkil 3. İşemik xəstəliyi olan və yeni damarlarla əvəz olunan ürək
Mənbə: <https://ulvimirzoyev.com/our-services/clinical-cardiology/diseases/56-ureyin-isemik-xesteliyi.html>

İltihab miyokard işemiyasının görkəmli xüsusiyyətidir və immun hüceyrələrin zədələnmə yerinə cəlb edilməsinə səbəb ola bilər. Bu iltihablı cavab kardiomyosit apoptozunu gücləndirərək, infiltrasiya edən immun hüceyrələrdən GrB salınmasını daha da gücləndirə bilər. İşemik ürəkdə iltihab və GrB vasitəçiliyi ilə apoptoz arasındakı qarşılıqlı əlaqə xəstəlik prosesinin mürəkkəbliyini vurğulayır.

Ürəyin işemik xəstəliyi kontekstində GrB-nin tənzimlənməsini başa düşmək onun xəstəliyin patogenezdəki rolunu öyrənmək üçün vacibdir. İşemiya zamanı miokarda GrB ifadəsinə, sərbəst buraxılmasına və aktivliyinə bir neçə amil və mexanizm təsir göstərir.

CTL-lərin və NK hüceyrələrinin aktivləşdirilməsi GrB-nin buraxılmasının kritik determinantıdır. İltihab siqnallarına və ya hədəf hüceyrələrin tanınmasına cavab olaraq, bu immun hüceyrələr aktivləşir və tərkibində GrB olan sitotoksik qranulların sərbəst buraxılmasına səbəb olur (Daan, 2020: 8). İşemik ürəkdə iltihablı sitokinlərin və kemokinlərin olması immun hüceyrələrin aktivləşməsini stimullaşdıraraq GrB-nin salınmasını artırır (Ghamamno, Osmanov, Mammadova, Suleymanov, 2015:65).

İmmun hüceyrələrdən GrB-nin sərbəst buraxılması sitotoksik qranulların ekzositozu və hədəf hüceyrələrlə immunoloji sinapsların formalaşması da daxil olmaqla müxtəlif mexanizmlər vasitəsilə baş verə bilər. GrB-nin işemik miokarda infiltrasiya edən immun hüceyrələrdən sərbəst buraxılması, ehtimal ki, bu prosesləri əhatə edir. Bundan əlavə, ekzosomlar kimi hüceyrədən-kənar veziküllər GrB üçün daşıyıcı kimi xidmət edə bilər və onun kardiomyosidlərə çatdırılmasını asanlaşdırır.

Serpinlər kimi serin proteaz inhibitorları və PI-9 (proteinaz inhibitoru 9) kimi sitoplazmik inhibitorlar kimi GrB-nin hüceyrədaxili inhibitorları hədəf hüceyrələrdə GrB fəaliyyətini tənzimləyə bilər. Bu inhibitorların ifadəsi və fəaliyyəti kardiomyosidlərdə və immun hüceyrələrdə fərqli ola bilər, işemik ürəkdə GrB-vasitəçiliyi ilə apoptozun dərəcəsinə təsir göstərir.

İşemiya kardiomyosidlərdə hüceyrə stress reaksiyalarına səbəb olur ki, bu da GrB tənzimlənməsinə təsir göstərə bilər. Bu stress reaksiyaları, kardiomyosidləri GrB-vasitəçiliyi apoptoza qarşı potensial həssaslaşdıran proapoptotik amillərin tənzimlənməsini əhatə edə bilər. Əksinə, işemiya müxtəlif siqnal yolları arasında mürəkkəb qarşılıqlı əlaqəni vurğulayaraq, apoptozu azaltmağa yönəlmiş qoruyucu reaksiyaları da işə sala bilər.

Hipoksiya səbəb ola bilən amillər (HIFs) hipoksiyaya hüceyrə reaksiyalarını tənzimləyən transkripsiya faktorlarıdır. İşemik ürəkdə HIF-lər oksigen tədarükünün azalmasına cavab olaraq

aktivləşdirilir. HIFs apoptozla əlaqəli genləri və onların miokardın mahiyyətinin araşdırılmasında GrB ifadəsinə və fəaliyyətinə təsirini modullaşdırmağa bilər.

Kardiyomiyosit apoptozunda və ürəyin işemik xəstəliyində GrB-nin rolunun ortaya çıxan anlayışı mühüm terapevtik təsirlərə malikdir. GrB fəaliyyətini manipulyasiya etmək və ya onun tənzimləmə yollarını hədəfləmək işemiyanın ürəyə mənfi təsirlərini azaltmaq üçün vəd verə bilər.

Potensial terapevtik yanaşmalardan biri kardiyomiyositlər daxilində GrB fəaliyyətini birbaşa hədəfləməkdir. Bu, GrB spesifik inhibitorlarının və ya GrB-nin proapoptotik funksiyalarına müdaxilə edən kiçik molekulların inkişafını əhatə edə bilər. Bu müdaxilələr kardiyomiyositlərin apoptozunu azaltmaq və işemiya zamanı toxuma zədələnməsinin dərəcəsini məhdudlaşdırmaq məqsədi daşıyır (Əfəndiyev, 2014:1-8).

Başqa bir strategiya, GrB sərbəst buraxılmasına səbəb olan immun hüceyrə reaksiyalarını modulyasiya etməkdir. Bu, işemik miokardda həddindən artıq immun hüceyrə infiltrasiyasını boğmağa və ya sitotoksik immun hüceyrələrin aktivasiya vəziyyətini dəyişdirməyə yönəlmiş müdaxilələri əhatə edə bilər. İskemik ürəkdə immun cavabın tarazlaşdırılması GrB-vasitəçiliyi ilə apoptozu azaltmağa kömək edə bilər.

İşemiyaya cavab olaraq apoptozu qarşı mübarizə aparan kardioprotektiv siqnal yollarının araşdırılması vacibdir. GrB və ya digər apoptotik tetikleyicilərin mövcudluğunda kardiyomiyositlərin sağ qalmasını təşviq edə bilən molekulların və ya yolların müəyyən edilməsi yeni terapevtik yanaşmalara səbəb ola bilər.

İHD-nin heterojenliyini və fərdlər arasında immun cavabların dəyişkənliyini nəzərə alaraq, fərdiləşdirilmiş tibbi yanaşmalar faydalı ola bilər. Xəstənin spesifik immun və genetik profillərinə əsaslanan müalicələrin uyğunlaşdırılması müalicə nəticələrini optimallaşdırmağa bilər.

İHD-də GrB-nin rolunu tam aydınlaşdırmaq üçün əlavə tədqiqatlara ehtiyac var. GrB-nin kardiyomiyositlər tərəfindən tutulmasının molekulyar mexanizmlərinin tədqiqi, onun spesifik substratlarının müəyyən edilməsi və digər apoptotik yollarla qarşılıqlı əlaqəsinin başa düşülməsi gələcək tədqiqatlar üçün mühüm istiqamətlərdir. Bundan əlavə, işemik ürəkdə GrB-vasitəçiliyi ilə apoptoz və iltihab arasında potensial çarpaz əlaqənin araşdırılması araşdırmaya əsas verir.

Nəticə

Ürəyin işemik xəstəliyi qlobal sağlamlıq problemi olaraq qalır və onun patofiziologiyasını anlamaq effektiv terapevtik strategiyaların hazırlanması üçün vacibdir. Ənənəvi olaraq immun hüceyrə vasitəçiliyi ilə sitotoksiklikdəki rolu ilə tanınan Granzyme B, işemiya zamanı kardiyomiyosit apoptozunda potensial oyunçu kimi ortaya çıxdı. İnfiltrasiya edən immun hüceyrələrdən GrB-nin sərbəst buraxılması və sonradan kardiyomiyositlər tərəfindən tutulması İHD patogenezinə kömək edə bilər. Bununla belə, bir çox suallar cavabsız qalır və işemik ürəkdə GrB-nin hədəflənməsinin mexanizmlərini və terapevtik potensialını tam aydınlaşdırmaq üçün əlavə tədqiqatlara ehtiyac var.

GrB-nin İHD-dəki rolu haqqında anlayışımız inkişaf etməyə davam etdiyi üçün onun fəaliyyətini və tənzimlənməsini modulyasiya etmək üçün innovativ yanaşmaları araşdırmaq çox vacibdir. Bu səylər son nəticədə kardiyomiyosit apoptozunu azaldan, ürək funksiyasını qoruyan və işemik ürək xəstəliyi olan insanlar üçün nəticələri yaxşılaşdıran yeni müalicələrə səbəb ola bilər.

Ədəbiyyat

1. Francesca, V., Ilaria, B., Flavia, A.C., Maria, G.C. (2020). Granzyme B in Inflammatory Diseases: Apoptosis, Inflammation, Extracellular Matrix Remodeling, Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Fibrosis. *Front Immunol.* 11: 587581. doi: 10.3389/fimmu.587581
2. Lord, S.J., Rajotte, R.V., Korbitt, G.S., Bleackly, R.C. (2003). Granzyme B: a killer in the fight, *Immunol Rev*, June. 193, pp.31-38. doi.10.1034/j.1600-065x2003.00044
3. Huiling, W., Yong, H., Jian, H., Liping, Zh.,Yongxiang, Zh. (2021). Scand Dual roles of granzyme B, *J Immunol.* 94:e13086. <https://doi.org/10.1111/sji.13086>

4. Məmmədova, F.İ., Əzizova, G.İ., Dadaşova, A.R., Bengü, Ü. (2015). Ürəyin işemik xəstəliyi zamanı qan plazmasında apoptoz markerlərinin təyini. Qafqaz Universiteti. Gənc tədqiqatçıların II Beynəlxalq elmi konfransının materialları – I kitab. 17-18 aprel. Bakı, s.305-306.
5. Loeb, C.R., Harris, J.L., Craik, C.S. (2006). Granzyme B tips the balance towards apoptosis by proteolyzing receptors important for proliferation and survival. *J. Biol Chemistry*, 281(38):2826-35 doi10.1074/jbcm604544200
6. Məmmədova, F.İ., Süleymanov, S.S., Abdullayeva, E.E.(2014). Ürəyin işemik xəstəliyi zamanı sistatin C-nin aterogenezi meyarı kimi tətbiqi. V.Axundov adına METTPI "XXI əsrdə tibbi profilaktikanın aktual problemləri: Nailiyyətlər və perspektivlər" mövzusunda elmi konfransın məqalələr toplusu. VII c. Bakı, s. 123-124.
7. Pearson, J.D., Zhang, J., Wu, Z. (2014). Expression of granzyme B sensitizes ALK+ ALCL tumour cells to apoptosis-inducing drugs. *Mol Cancer*.13:199-212.
8. Perl, M., Denk, S., Kalbitz, M., Huber-Lang, M. (2012). Granzym B: a new crossroad of complement and apoptosis/ *Adv Exp Med Biol.*, pp.135-146. doi10.1007/978-1-4614-01106-3.
9. Əfəndiyev, A.M., Məmmədova, F.İ. (2014). Koroner ürək xəstəliyində apoptoz faktorlarının öyrənilməsi. VII Ümumrusiya Forumu. "Təcili kardiologiya məsələləri 2014: elmdən təcrübəyə". Tezislər. Moskva, 26-27 noyabr, 29 s.
10. Daan, P.H., Edwin, A.B., Nina, S. (2020). Granzyme B is correlated with clinical outcome after PD-1 blockade in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *Clinical/translational cancer immunotherapy*, 8:e000586. doi:10.1136/jitc-2020-000586
11. Ghamamno, A., Osmanov, H.M., Mammadova, F.I., Suleymanov, S.S. (2015). Study of apoptosis markers in ischemic heart disease. 5 th International symposium-cum-training course on molecular medicine and drug research (MMDR-5). January 12-15, Karachi, Pakistan, p. 65.
12. Əfəndiyev, A.M., Məmmədova, F.İ. (2014). Ürək çatışmazlığında apoptozun biokimyəvi əsasları. *Universum: Tibb və farmakologiya: elektron elmi jurnal*. № 12 (13), s.1-8.

Göndərilib: 07.10.2023

Qəbul edilib: 03.11.2013