

**PRAKTİK
HƏKİMƏ
KÖMƏK****В ПОМОЩЬ
ПРАКТИЧЕСКОМУ
ДОКТОРУ****HELP TO THE
PRACTICAL
DOCTOR****VAXTINDA DOĞULMUŞLARDA AĞIR RESPIRATOR DİSTRES
ZAMANI SURFAKTANTLA ƏLAQƏLİ GENLƏRİN GENETİK MÜAYİNƏSİ:
PRAKTİK HƏKİM ÜÇÜN DİAQNOSTİK YANAŞMA**¹Şərifova N.T.*, ²Hacıyeva N.N., ²Tağıyeva A.N.*Azərbaycan Tibb Universiteti, I Uşaq Xəstəlikləri kafedrası¹ və**II Uşaq Xəstəlikləri kafedrası², Bakı, Azərbaycan*

Respirator distress sindromu (RDS) daha çox vaxtından əvvəl doğulan yenidoğulmuşlarda surfaktant sisteminin funksional yetkin olmaması ilə əlaqələndirilsə də, vaxtında doğulan uşaqlarda inkişaf edən ağır və müalicəyə davamlı RDS-in patogenezinə surfaktant metabolizmini tənzimləyən genlərin mutasiyaları mühüm rol oynaya bilər. Bu ədəbiyyat icmalının məqsədi vaxtında doğulan yenidoğulmuşlarda RDS-in inkişafı ilə əlaqəli surfaktant gen mutasiyalarının xüsusiyyətlərini və onların diaqnostik əhəmiyyətini ümumiləşdirməkdir. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, SFTPB, SFTPC, ABCA3 və NKX2-1 genlərindəki patogen variantlar surfaktantın sintezinin, hüceyrədaxili emalının, daşınmasının və funksiyasının pozulmasına səbəb olaraq neonatal dövrdə ağır tənəffüs çatışmazlığı və sonrakı yaşlarda interstisial ağciyər xəstəlikləri ilə təzahür edə bilər. SFTPD geninin variantları isə daha çox RDS-yə həssaslığın və xəstəliyin gedişinin potensial modifikatorları kimi araşdırılır. Standart risk faktorları olmayan, ekzogen surfaktant və respirator dəstəyə zəif cavab verən vaxtında doğulmuş yenidoğulmuşlarda genetik surfaktant disfunksiyası nəzərə alınmalıdır. Belə hallarda müvafiq genləri əhatə edən panel testlərinin erkən aparılması diaqnozun dəqiqləşdirilməsinə, proqnozun qiymətləndirilməsinə, fərdiləşdirilmiş müalicə taktikasının seçilməsinə və ailəyə genetik məsləhətin verilməsinə imkan yaradır. Gələcəkdə gen, mRNT və zülal əvəzedici terapiyaların tətbiqi bu ağır xəstəliklərin hədəflənmiş müalicəsi üçün yeni imkanlar açar bilər.

Açar sözlər: respirator distress sindromu, pulmonar surfaktant, vaxtında doğulmuş yenidoğulmuşlar, surfaktant disfunksiyası, SFTPB, ABCA3, genetik test

Respirator distress sindrom (RDS) əsasən inkişaf etməmiş ağciyərlərdə surfaktantının çatışmazlığı və ya disfunksiyası nəticəsində yaranır [1]. Adətən «respirator distress sindrom» eşidəndə biz vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda ağciyərin yetkinsizliyini düşünürük. Hal-hazırkı araşdırmada məqsəd məhz vaxtında və vaxtından az əvvəl doğulmuş yenidoğulanlar arasında respirator distress sindromun gediş xüsusiyyətlərini öyrənməkdir. Vaxtında doğulan yenidoğulanlar arasında ağciyər xəstəlikləri mürəkkəb etio-patogenetik mexanizmlərlə müşayiət olunduğu üçün onun diaqnostikasında genetik faktorların təsiri araşdırılmalıdır. Vaxtında və vaxtından əvvəl doğulan körpələrdə RDS surfaktant biologiyası baxımından kəskin şəkildə fərqlənir. Belə ki vaxtından əvvəl doğulanlarda RDS surfaktantın yetişməməzliyi səbəbindən qaynaqlanır. Əksinə, vaxtında doğulan uşaqlarda klassik RDS (hialin membran xəstəliyi) əlamətləri surfaktant komponentlərindəki anomaliyadan xəbər verir [2, 3]. Vaxtında və vaxtından az əvvəl doğulan körpələrdə adi risk faktorları dəqiq

olmadığı üçün, klinisistlər bu qrupda "etiologiyası dəqiqləşdirilə bilməyən RDS"i tez-tez genetik surfaktant disfunksiyası ilə əlaqəli fərqli bir vahid kimi qəbul edirlər [2, 4].

Müasir dövrdə, RDS-in inkişafında vacib risk faktorlarından biri də irsi faktor hesab edilir. Vaxtında doğulan uşaqlarda respirator distress sindrom əlamətləri qeyd edildikdə, surfaktantın genetik keyfiyyət və kəmiyyət defekti haqqında düşünülməlidir. Respirator xəstəliklərin formalaşmasında ağciyər funksiyasına mənfi təsir göstərən II tip alveolyar hüceyrələr tərəfindən istehsal olunan səthi aktiv maddəsinin yetişməməzliyi, genin ekspressiya və mutasiya dəyişiklikləri əhəmiyyət kəsb edir [5].

Məlumdur ki, ağciyərlərin bətdaxilində inkişafı 5 mərhələdə gedir: embrional (26-cı gündən 6-cı həftəyə qədər), psevdoqlandulyar (6-16-cı həftələr), asinar və ya kanalikulyar (16-28-ci həftələr), sakkulyar (28-34-cü həftələr) və alveolyar (36-cı həftədən postnatal dövrün 18-ci ayına kimi). Hamiləliyin 23-34-cü həftələrində doğulan uşaqların ağciyərləri alveolyar inkişaf mərhələsini keçmədiyi üçün

*e-mail: nargiz.t.sharifova@gmail.com

zədələnmələrə daha həssas olur. Bu qrup uşaqlarda ağciyər zəif fiziki xüsusiyyətlərə (elastik toxuma kifayət qədər inkişaf etmir) və kiçik alveolyar səthə malik olur [6, 7].

Yenidoğulanın bətnxarici həyata uyğunlaşması üçün əsas faktor sərbəst tənəffüsdür. Erkən adaptasiya zamanı ağciyər "kritik orqan" kimi mühüm rol oynayır. RDS-in inkişafının əsas səbəbi surfaktant defisitidir. Surfaktant-epitel və hava arasında monomolekulyar qat olub, 2 zonadan səthi – "lamellyar" və dərin pambıq şəkilli "hipofaza"-dan ibarətdir. Ağciyər ventilyasiyası prosesində surfaktantın lamellyar və hipofaza qatlarının molekulları arasında fasiləsiz mübadilə gedir, hava mühiti ilə təmas nəticəsində öz qalınlığını və ölçüsünü dəyişir. Nəfəs vermə zamanı səthi gərilmə azalır, səthi aktiv qat hipofaz qata çökür. Nəfəs alma anında surfaktant yenidən ölçüsü böyümüş alveolların hipofazasının səthinə paylanır [8].

Respirator xəstəliklərin formalaşmasında ağciyər funksiyasına mənfi təsir göstərən II tip alveolyar hüceyrələr tərəfindən istehsal olunan səthi aktiv maddəsinin çatışmazlığı durur. Surfaktant (90%) lipidlərdən, əsasən fosfatidilxolin, fosfatidilgliseroldan və 10% surfaktant zülalları olan A, B, C, D proteinlərindən ibarətdir. Səthi-aktiv zülal B (SP-B) və C (SP-C) əsasən alveolyar kollapsın qarşısının alınmasında, səthi aktiv zülal A (SP-A) və D (SP-D) isə ağciyərin immun müdafiəsində rol oynayır və ağciyərlərdən bir sıra zərərli mikroorqanizmləri kənarlaşdırılmasında həmçinin virus və göbələklərə qarşı ilkin müdafiə proseslərində iştirak edir [9]. Məsələn, *Mycobacterium tuberculosis* alveolyar makrofaqlar tərəfindən, faqositozuna səbəb olurlar və daxil olan patogenlərin məhv edilməsinə yönəlmiş mexanizmləri modulyasiya edirlər [10].

Hazırkı ədəbiyyat icmalında vaxtında doğulan uşaqlarda surfaktant genlərinin mutasiyalarının RDS ilə əlaqəsi araşdırılır.

Genetik mutasiyalar nəticəsində surfaktant disfunksiyasına yol açan SFTPB, SFTPD, SFTPC, ABCA3, NKX2 genlər yenidoğulan dövrdə tənəffüs pozuntusu və sonrakı yaş dövründə interstisial xəstəliklərlə müxtəlif şəkildə təzahür olunması haqqında məlumatlar təzadlıdır, genlərin sensitivliyi və spesifikasiyinə görə isə araşdırmalar davam edir [11].

Son illər daha çox öyrənilən genlərdən biri də ABCA3-dır. ABCA3 mutasiyasının 3 növü məlumdur: lipid daşıyıcısı, ATP bağlayıcı kimi ATP binding cassette subfamily A member 1 ABCA1, ATP binding cassette subfamily A member 3 ABCA3, ATP binding cassette subfamily G member 3

ABCG3. Bunlar arasında surfaktant homeostazının tənzimlənməsində mühüm rol oynayan, surfaktantın əsas lipidlərini transport edən ABCA3 yüksək dərəcədə qorunan çox membranlı zülaldır. ABCA3 mutasiyaları irsi ağciyər xəstəliklərinin yaranma səbəblərindən biri kimi daha çox tanınır. Elmi mənbələrə görə, ABCA3 defisitli uşaqların əksəriyyəti vaxtında doğulanlardır [12]. Bu monogen pozuntular yenidoğulanlarda səthi-aktiv maddələrin çatışmazlığından qaynaqlanan diffuz parenximatoz ağciyər xəstəliklərinə qədər patoloji təzahürləri olan ailəvi ağciyər anomaliyaları yaradır. Bu günə qədər 200-dən çox ABCA3 mutasiyası məlumdur və xəstələrin təxminən dördü üçü mürəkkəb heterozigotlar şəklində təqdim edilmişdir. Normal ABCA3 biosintezi və emalının əsasını təşkil edən molekulyar əsaslar, eləcə də onun mutant formalarının ifadəsi nəticəsində yaranan alveolyar epitelial hüceyrə disregulyasiyası mexanizmləri haqqında dövrü ədəbiyyatda məlumatlar təzadlıdır. Odur ki, məqsədyönlü diaqnostik və terapevtik strategiyaları hazırlamaq üçün ABCA3 biologiyasının təkmilləşdirməyə ehtiyac duyulur [3].

SFTPB 79 amin turşusundan ibarət kiçik hidrofo-bik polipeptiddir. SP-B geni xromosomda yerləşən, təxminən 10 kB DNT-ni əhatə edən 10 ekzondan ibarətdir, 2-ci xromosomda tək bir gen tərəfindən kodlanan bir proteindir. Həmin gen təsirindən yetkin SP-B proteinin sintezi istiqamətlənir, zülal sintezi üçün endoproteolitik parçalanmaya məruz qalır və lipidlərlə birlikdə surfaktant səthinə xaric olur [3].

Müəyyən edilib ki, surfaktantın əsas komponentlərini kodlayan B (SP-B geni, SFTPB), C (SP-C geni, SFTPC) və ATF əlaqələndirən A3 (ABCA3) genləri uşaqlarda respirator distress sindromun və interstisial xəstəliklərin yaranmasına cavabdehdir [3]. SFTPB-ə ilk mutasiya SP-B çatışmazlığı və "121ins2" mutasiyasına görə homozigot olan alveolyar proteini ilk dəfə vaxtında doğulan körpələrdə müəyyən edilib. Hal-hazırda, gen üzrə təxminən 50 fərqli mutasiya bildirilmişdir, bunlardan "121ins2" mutasiyası daha çox yayılmışdır [3].

SFTPB gen ifadəsindəki dəyişikliklər həm DNT səviyyəsində, həm də epigenetik dəyişikliklərlə ağciyər iltihabına və ağır tənəffüs çatışmazlığına səbəb ola bilər. SFTPB genindəki patogen variantlar SP-B çatışmazlığı ilə nəticələnir və irsi SP-B çatışmazlığı kimi tanınan ölümcül neonatal tənəffüs sistemi xəstəliyinə səbəb olur [13].

Heterozigot daşıyıcılıq nadir hallarda yüngül təngnəfəslik və ya digər minimal problemlərlə əlaqələndirilsə də, bu hallar çox ehtimal ki, birgə

təsədüf edən digər amillərlə bağlıdır. Bu da SFTPB mutasiyalarının “doza-effekt” xüsusiyyətini vurğulayır: tam çatışmazlıq ağır fenotip, qismən çatışmazlıq isə subklinik vəziyyət yaradır [14].

SFTPD surfaktant protein D səthi-aktiv zülal D (SP-D) anadangəlmə müdafiə zülallarına aiddir, sitogenetik yerləşməsi 10q22.3 uyğundur. SP-D-nin tam kodlaşdırma ardıcılığını əldə etmək üçün üst-üstə düşən 2 cDNA klonuna uyğundur [15].

SP-D, SP-A və mannoza bağlayan lektinlər C tip-*li* lektin ailəsinin üzvləri olan kollektinlərdir. Kollektinlər dörd domendən ibarətdir: zəncirlərarası disulfid bağları olan qısa amin-terminal bölgə, uzun kollagen kimi domen, qıvrımlı boyun bölgəsi və kalsiumdan asılı karbohidrat tanıma sahəsi [4, 16].

Qeyd olunan genlər araşdırılsa da, nadir rast gəlinən xəstəliklər üçün hansı uşaqların genetik testə ehtiyacı olduğunu və bu testin nə vaxt yoxlanılmasının öyrənilməsi bəzən çətinlik yaradır, məsələn, ağırlaşmamış hamiləlik anamnezi olan anadan 40 həftəsiyə həftəsində təbii yolla doğulan uşaqda vaxtından əvvəl doğulanın reseptor distress sindromuna uyğun klinik mənzərənin formalaşması yenidə doğulan uşaqda erkən genetik testin aparılması üçün göstəriş olmalıdır. Bunun əksinə olaraq, respirator distress sindrom üçün bir neçə məlum risk faktorları olan hestasion diabetli anadan vaxtından əvvəl doğulan oğlan uşağının respirator terapiyaya cavab verənə qədər testi təxirə salmaq doğru ola bilər. Belə ki, 2021-ci ildə aparılan və 463 körpənin təhlilin əks etdirən elmi tədqiqatın nəticələri ağır, diffuz neonatal ağciyər xəstəliyi olan pasiyentlərin 44%-də genetik surfaktantla əlaqəli genin defisiti aşkar edilmişdir. Qeyd edilənləri nəzərə alıb respirator pozuntuları olan vaxtında doğulan uşaqlarda xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi və gediş xüsusiyyətlərini müəyyən etmək üçün genetik testlərin aparılması mühüm əhəmiyyət kəsb edir [4].

Surfaktant metabolizmasına aid genlərin klinik əhəmiyyəti və perspektivlər sağlam fəaliyyət göstərməsi üçün həm daxili genetik tənzimləyicilər (NKX2-1 kimi) həmişəlik aktiv olmalı, həm də ekoloji-tibbi müdaxilələr (məsələn, antenatal steroidlər) vaxtında tətbiq olunmalıdır. Bunun üçün aşağıdakı istiqamətlər nəzərə alınmalıdır:

Erkən və dəqiq diaqnostika: Neonatoloqlar ağır RDS olan yenidə doğulmuşlarda standart risk faktorları (vaxtından əvvəl doğulan, diabetik fetopatiya, asfiksiya və s.) olmadıqda, surfaktantın genetik pozuntularını nəzərdən keçirməlidirlər [4]. Xüsusən, müalicəyə rezistent RDS hallarında (məsələn, 2-3 doz surfaktant sonrası da heç bir yaxşılaşma yoxdursa),

dərhal genetik konsultasiya istənməli və SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2-1 genlərini əhatə edən panel testi aparılmalıdır. Bu, diaqnostik trayektoriyayı qısaldaraq doğru yanaşmanı müəyyənləşdirir. Nümunə üçün, əgər vaxtında doğulan körpədə SFTPB mutasiyası aşkarlanarsa, artıq əlavə boş yerə invaziv müdaxilələr (məsələn, ECMO üçün gec müraciət) edilmədən ailə ilə proqnoz barədə açıq danışılıb, mümkün olarsa transplantasiya kimi seçimlər dəyərləndirilə bilər [3, 4].

Fərdi yanaşma və ailə məsləhəti: Genetik tapıntıların ailə planlaması və məsləhət üçün önəmi böyükdür. Belə ki, bir dəfə surfaktant protein çatışmazlığı diaqnozu qoyulmuş körpənin valideynləri 25% ehtimalla eyni problemin təkrar doğulacaq uşaqda görülmə ehtimalını bilməlidir. Bu ailələrə növbəti hamiləliklərdə invaziv prenatal diaqnostika (xorion silli qısa biopsiyası və ya amniosentez ilə gen testləri) təklif oluna bilər [17]. Həmçinin daşıyıcı valideynlərin yaxın qohumlarında (məs., bacı-qardaşlarında) daşıyıcılıq testi aparılması barədə düşünülə bilər – xüsusən ailədə qohum evlilikləri planlanırsa. Bundan əlavə, genetik diaqnoz ailəyə əminlik verə bilər; yəni, körpənin durumunun izahı tapılır və valideynlər özlərini günahlandırmır, “gizli infeksiya” və ya həkim səhvi kimi yanlış düşüncələrdən uzaqlaşır. Belə nadir xəstəliklərdə həm də ailələr adətən dəstək qruplarına qoşulur, məlumat mübadiləsi aparır ki, bu da psixoloji cəhətdən əhəmiyyətlidir.

Müalicə qərarına təsir: Genetik məlumat, RDS müalicəsində daha məlumatlı qərarlar verməyə kömək edə bilər. Məsələn, əgər RDS-li bir körpədə ABCA3 mutasiyası təsdiqlənibsə, həkimlər bilir ki, təkcə təkrar surfaktant verməklə problemi həll etmək olmayacaq – bu körpə çox güman ki, ECMO və ya transplantasiya namizədi kimi dəyərləndirilməlidir, əks halda sağ qalması çətin olacaq. Əgər SFTPB qismən çatışmazlığı olduğu müəyyən edilibsə, bu körpə sərt rejimli ventilyasiya və yüksək dozalı steroid müalicəsi ilə aylarca yaşadılmağa çalışıla bilər, çünki bəlkə də tədricən öz surfaktant istehsalını qura biləcək. Yəni genetik diaqnoz proqnozu müəyyənləşdirir və tibbi komandanın strategiyasını ona uyğunlaşdırır [3, 4].

Yeni terapiyalara yol açılması: Genetik tədqiqatlar yalnız diaqnostika deyil, həm də hədəflənmiş müalicələr üçün üfəqlər açır. SFTPB və ABCA3 kimi monogen xəstəliklər üçün gələcəkdə gen əvəzetmə terapiyaları mümkün olarsa, bu körpələrin həyatı xilas oluna bilər [17]. Hazırda gen-terapiya platformaları sürətlə inkişaf edir və artıq bəzi irsi

retina, qaraciyər xəstəliklərində istifadəyə girmişdir. Ağciyər üçün isə hələ texnoloji maneələr qalmaqdadır, lakin in utero (ana bətnində) gen terapiyası kimi inanılmaz yanaşmalar da müzakirə olunmaqdadır. Məsələn, dölün ağciyərlərinə doğulmadan gen redaktorlarının çatdırılması perspektivi nəzəri olaraq mövcuddur ki, doğulana qədər surfaktant geni normala çevrilsin. Bu konsepsiyalar reallaşmasa belə, artıq klinik sınaq mərhələsində olan mRNA terapiyası da maraq doğurur: xəstə körpəyə çatışmayan zülalın mRNA-sı aerosol şəklində verilib, alveol hüceyrələrində translyasiya olunaraq çatışmayan proteini müvəqqəti də olsa təmin edə bilər. Bu üsul hal-hazırda kistik fibrozda sınıxılır və əgər uğurlu olarsa, surfaktant proteinləri üçün də uyğunlaşdırıla bilər.

Araşdırmaların istiqaməti: Mövzumuzun kontekstində gələcək araşdırmalar bir neçə əsas xətt üzrə gedəcək: (1) Genotip-fenotip əlaqələri – hansı mutasiya hansı klinik gedişatı yaradır, niyə eyni mutasiyalı bəzi uşaqlar digərlərindən daha uzun yaşayır? (2) Populyasiya genetikası – müxtəlif etnik qruplarda surfaktant gen mutasiyalarının yayılması və tarixi (məsələn, bəzi qapalı icmalarda qurucu mutasiya fenomeni); (3) Əlavə genlər və modifikatorlar – bəlkə də hələ kəşf olunmamış digər genetik faktorlar (məsələn, yoluxma reseptorları, immun genləri) SFTPB/ABCA3 mutasiyalı körpələrin yaşama müddətinə təsir edir; (4) Təkmilləşdirilmiş heyvan modelləri – insan surfaktant çatışmazlığını tam yansıtmmaq üçün yeni CRISPR siçan modelləri yaradılması; (5) Müalicə sınaqları – kiçik molekululu preparatlarla surfaktant istehsalını artırmaq cəhdləri (məsələn, hüceyrə içi protein qatlanmasına kömək edən chaperonların induksiyası və s.).

2020–2025-ci illər arasında əldə edilmiş genetik sahəsində tədqiqatlar SFTPB, SFTPD və ABCA3 genlərinin yenidoğulmuşlarda RDS-in patogenezinə mühüm rol oynaya biləcəyini göstərmişdir [18]. SFTPB və ABCA3 genlərinin biallel patogen mutasiyaları nəticəsində yaranan surfaktant çatışmazlığı ağır, həyatla uyuşmaz RDS fenotipi yaradır və belə halların vaxtında aşkarlanması müalicə strategiyasını tamamilə dəyişə bilər [19]. SFTPD genindəki variasiyalar isə RDS-in gedişatına incə tənzimləyici təsir göstərərək bəzi körpələrdə xəstəliyin daha yüngül keçməsinə səbəb ola bilər [1]. Sadalananlar neonatal intensiv terapiyada hər bir pasiyentə fərdiləşdirilmiş yanaşmanın zəruriliyini vurğulayır: genetik məlumat əsasında risk

qiymətləndirilməsi, diaqnostik testlər və müalicə planları xəstəyə xüsusi hazırlanmalıdır [3].

Əlbəttə, hələ öyrənilməmiş məqamlar da çoxdur. Bəzi körpələrdə heç bir məlum gen mutasiyası tapılmadan da ağır RDS görülməyə bilər – bu, ya hələ kəşf olunmamış genetik faktorların, ya da genetik olmayan təsirlərin rolunu göstərir. Genetik RDS hallarının mütləq çox az qismini təşkil etdiyini də unutmamalıyıq. Lakin elmdə irəliləyiş davam etdikcə, bu “nadir” hallar toplanıb əhəmiyyətli bir məlumat bazası yaradır və ümumilikdə RDS anlayışımızı zənginləşdirir [20].

Nəticə etibarilə, SFTPB, SFTPD və ABCA3 genləri üzrə aparılan son tədqiqatların icmalı göstərir ki, neonatologiya sahəsində genomik dövrün başlanğıcıdır. Yaxın gələcəkdə, bəlkə də, hər bir ağır RDS-li yenidoğulmuş üçün genetik profil çıxarılacaq, risklər öncədən bilinəcək və körpələr genotiplərinə uyğun individual terapiya alacaqlar [3]. Həmçinin, surfaktant genlərinin hədəfləndiyi yeni terapiyalar – istər gen terapiyası, istər protein/mRNA əvəzedici müalicələr – bu indiyədək çarəsiz görülən hallara ümid işığı ola bilər [21]. Bu yolun sonunda məqsəd eynidir: hər bir yenidoğulmuşun nəfəs ala bilməsini təmin etmək və genetik mirasından asılı olmayaraq sağlam yaşamasına şərait yaratmaqdır.

Beləliklə, ədəbiyyat məlumatının təhlili göstərir ki, xəstəliyin molekulyar genetik aspektlərinin öyrənilməsinə yüksək marağa baxmayaraq, tədqiqatlar ziddiyyətli və vaxtında doğulan uşaqlarda RDS inkişafında surfaktant protein genlərinin ekspresiyası və D protein haqqında məlumatların az olmasını nəzərə alıb onların araşdırılması xüsusi maraq doğurur. Qeyd edilən genlərin fenotiplə əlaqəli ekspresiyası diqqət mərkəzində olub, ağciyər xəstəliklərinin patogenetik mexanizmlərinin dərinədən öyrənilməsi ehtiyacını diktə edir. Tənəffüs pozuntusu sindromunun ağırlıq dərəcəsinin genetik markerlərdən asılılığını müəyyən etmək, nəticələri aşkar etmək genetik dəyişkənliyin variantlarını dəqiqləşdirməyə imkan verəcək. Klinik, laborator və genetik göstəricilərin hərtərəfli təhlili ağciyər xəstəliklərinin patogenetik əlaqələri haqqında anlayışı genişləndirməyə şərait yaradacaq. Neonatal dövrdə respirator xəstəliklərin inkişafında genetik və qeyri-genetik amillər arasındakı əlaqəni öyrənmək, genomik aspektlərini müəyyən etmək, xəstəliyin gediş xüsusiyyətlərini öyrənmək həmin patologiyanın müalicə taktikasına və proqnozuna müsbət təsir edə bilər [2].

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Wang J, Fan J, Zhang Y, Huang L, et al. ABCA3 gene mutations shape the clinical profiles of severe unexplained respiratory distress syndrome in late preterm and term infants // *Transl Pediatr.* 2021 Feb;10(2):350-358. doi: 10.21037/tp-20-283
2. Somaschini M, Presi S, Ferrari M, Vergani B, et al. Surfactant proteins gene variants in premature newborn infants with severe respiratory distress syndrome // *J Perinatol.* 2018 Apr;38(4):337-344. doi: 10.1038/s41372-017-0018-2
3. Mikolajcikova S, Lasabova Z, Holubekova V, Skerenova M, et al. The Common Haplotype GATGACA in Surfactant-Protein B Gene Is Protective for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates // *Front Pediatr.* 2022; 10:851042. doi: 10.3389/fped.2022.851042
4. Noguee LM, Ryan RM. Genetic Testing for Neonatal Respiratory Disease // *Children (Basel).* 2021 Mar 11;8(3):216. doi: 10.3390/children8030216
5. Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., Аверин А.П. и др. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования // *Доктор.Ру.* 2023;22(3):22–31. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31
6. Caldeira I, Fernandes-Silva H, Machado-Costa D, Correia-Pinto J, et al. Developmental Pathways Underlying Lung Development and Congenital Lung Disorders // *Cells.* 2021 Nov 2;10(11):2987. doi: 10.3390/cells10112987
7. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Макаренко Е.В., Карпенко М.А. Современные представления о развитии и нарушениях развития легких у детей // *Детская медицина Северо-Запада.* 2021;9(3):с.19–30
8. Possmayer F, Zuo YY, Veldhuizen RAW, Petersen NO. Pulmonary Surfactant: A Mighty Thin Film // *Chem Rev.* 2023 Dec 13;123(23):13209-13290. doi: 10.1021/acs.chemrev.3c00146
9. Ji J, Sun L, Luo Z, Zhang Y, et al. Potential Therapeutic Applications of Pulmonary Surfactant Lipids in the Host Defence Against Respiratory Viral Infections // *Front. Immunol.* 2021;12:730022. doi: 10.3389/fimmu.2021.730022
10. Liu D., Wang J., Xu Z, Chen X, et al. Phagocytosis: strategies for macrophages to hunt Mycobacterium tuberculosis // *One Health Adv.* 2024;2:32. doi: 10.1186/s44280-024-00065-9
11. Özer EA, Demirel G, Tüzün F. Türk Neonatoloji Derneği Term Yenidoğanda Solunum Sikintısı Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2021, 90 s.
12. Rogulska J, Wróblewska-Seniuk K, Śmigiel R, Szydlowski J, et al. Diagnostic Challenges in Neonatal Respiratory Distress–Congenital Surfactant Metabolism Dysfunction Caused by ABCA3 Mutation // *Diagnostics (Basel).* 2022 Apr 26;12(5):1084. doi: 10.3390/diagnostics12051084
13. Nevel RJ, Brennan SK, Wambach JA. Genetic disorders of surfactant metabolism // *NeoReviews.* 2025;26(5):e328–e338. doi:10.1542/neo.26-5-014
14. Dunbar AE 3rd, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation // *Pediatr Res.* 2000 Sep;48(3):275-82. doi: 10.1203/00006450-200009000-00003
15. Lu J, Willis AC, Reid KB. Purification, characterization and cDNA cloning of human lung surfactant protein D // *Biochem J.* 1992;284(Pt 3):795–802. doi: 10.1042/bj2840795
16. Cedzyński M, Świerżko AS. Collectins and ficolins in neonatal health and disease // *Front Immunol.* 2023;14:1328658. doi: 10.3389/fimmu.2023.1328658
17. Anciu-Crauciuc M, Cucerea MC, Tripon F, Crauciuc GA, et al. Descriptive and Functional Genomics in Neonatal Respiratory Distress Syndrome: From Lung Development to Targeted Therapies // *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 4;25(1):649. doi: 10.3390/ijms25010649
18. Anciu-Crauciuc M, Cucerea MC, Crauciuc GA, Tripon F, et al. Evaluation of the Copy Number Variants and Single-Nucleotide Polymorphisms of *ABCA3* in Newborns with Respiratory Distress Syndrome–A Pilot Study // *Medicina (Kaunas).* 2024 Feb 29;60(3):419. doi: 10.3390/medicina60030419
19. Amatya S, Ye M, Yang L, Gandhi CK, et al. Single Nucleotide Polymorphisms Interactions of the Surfactant Protein Genes Associated With Respiratory Distress Syndrome Susceptibility in Preterm Infants // *Front Pediatr.* 2021 Oct 4;9:682160. doi: 10.3389/fped.2021.682160
20. Peers de Nieuwburgh M, Wambach JA, Griese M, Danhaive O. Towards personalized therapies for genetic disorders of surfactant dysfunction // *Semin Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;28(6):101500. doi: 10.1016/j.siny.2023.101500
21. Cooney AL, Wambach JA, Sinn PL, McCray PB Jr. Gene Therapy Potential for Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction // *Front Genome Ed.* 2022 Jan 14;3:785829. doi: 10.3389/fgeed.2021.785829

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОВ СУРФАКТАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕССЕ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА

¹Шарифова Н.Т., ²Гаджиева Н.Н., ²Тагиева А.Н.

Азербайджанский Медицинский Университет, ¹кафедра детских болезней I,

²кафедра детских болезней II, Баку, Азербайджан

Хотя респираторный дистресс-синдром (РДС) преимущественно связывают с функциональной незрелостью сурфактантной системы у недоношенных новорождённых, в патогенезе тяжёлого и резистентного к терапии РДС

у доношенных детей важную роль могут играть мутации генов, регулирующих метаболизм сурфактанта. Целью настоящего обзора литературы является обобщение особенностей мутаций генов сурфактанта, связанных с развитием РДС у доношенных новорождённых, и оценка их диагностической значимости. Согласно данным литературы, патогенные варианты генов SFTPB, SFTPC, ABCA3 и NKX2-1 могут нарушать синтез, внутриклеточный процессинг, транспорт и функциональную активность сурфактанта, проявляясь тяжелой дыхательной недостаточностью в неонатальном периоде и интерстициальными заболеваниями легких в последующем возрасте. Варианты гена SFTPD преимущественно рассматриваются как потенциальные модификаторы восприимчивости к РДС и тяжести его течения. Раннее проведение панельного генетического тестирования позволяет уточнить диагноз, оценить прогноз, выбрать индивидуальную лечебную тактику и предоставить семье медико-генетическое консультирование. В перспективе генная терапия, терапия мРНК и заместительное введение белков могут стать новыми направлениями таргетного лечения наследственных нарушений сурфактантной системы.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром, легочный сурфактант, доношенные новорожденные, дисфункция сурфактанта, SFTPB, ABCA3, генетическое тестирование

SUMMARY

GENETIC TESTING OF SURFACTANT-RELATED GENES IN TERM NEONATES WITH SEVERE RESPIRATORY DISTRESS: A DIAGNOSTIC APPROACH FOR CLINICIANS

¹Sharifova N.T., ²Hajiyeva N.N., ²Tagiyeva A.N.

*Azerbaijan Medical University, Department of Pediatrics I¹,
Department of Pediatrics II², Baku, Azerbaijan*

Although respiratory distress syndrome (RDS) is predominantly associated with functional immaturity of the surfactant system in preterm neonates, mutations in genes regulating surfactant metabolism may play an important role in the pathogenesis of severe and treatment-resistant RDS in term infants. This literature review aims to summarize the characteristics of surfactant-related gene mutations associated with RDS in term neonates and to evaluate their diagnostic significance. Available evidence indicates that pathogenic variants in SFTPB, SFTPC, ABCA3, and NKX2-1 may impair surfactant synthesis, intracellular processing, transport, and function, resulting in severe neonatal respiratory failure and interstitial lung disease later in life. SFTPD variants are better regarded as potential modifiers of RDS susceptibility and severity rather than established causes of monogenic surfactant dysfunction. Early genetic panel testing can facilitate a definitive diagnosis, improve prognostic assessment, guide individualized treatment decisions, and support appropriate genetic counselling for affected families. In the future, gene replacement, messenger RNA-based therapy, and protein replacement approaches may provide new opportunities for the targeted treatment of inherited surfactant disorders.

Keywords: respiratory distress syndrome, pulmonary surfactant, term neonates, surfactant dysfunction, SFTPB, ABCA3, genetic testing

Redaksiyaya daxil olub: 25.02.2026

Çapa tövsiyə olunub: 18.03.2026

Rəyçi: Professor A.İ.Həsənov