



**AZƏRBAYCAN TİBB
UNİVERSİTETİNİN
JURNALI**

Cild 5 nömrə 1 –2025
volume 5 number 1 –2025

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİNİN JURNALI

Journal of
Azerbaijan Medical University



AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİNİN JURNALI



BAŞ REDAKTOR

Professor Gəray Gəraybəyli

BAŞ REDAKTORUN MÜAVİNİ

Professor Mələhət Sultan

Professor Rauf Bəylərov

ELMİ REDAKTOR

Professor Eldar Qarayev

REDAKSIYA KOLLEGİYASI

Akademik Əhliman Əmiraslanov

Professor Əziz Əliyev

Professor, AMEA müxbir üzvü

Nuru Bayramov

Professor Nazim Pənahov

Professor, ə.e.x. Lalə Allahverdiyeva

Professor, ə.e.x. Rafiq Məmməd həsənov

Professor Eldar Qasimov

Professor Ramiz Poluxov

Dosent Orxan İsayev

Professor, ə.e.x. İbadulla Ağayev

Professor Həqiqət Qədirova

Professor Məhbubə Vəliyeva

Professor Hicran Bağirova

Professor İsfəndiyar İsmayılov

Professor Aytən Məmmədbəyli

REDAKSIYA ŞURASI

Professor Elçin Ağayev

Professor Vəsadət Əzizov

Professor Elmira Əliyeva

Professor Fərid Mahmudov

Professor Ağa Paşayev

Professor Tahir Süleymanov

Professor Ədalət Həsənov

Professor Nailə Sultanova

Dosent Fuad Rzayev

Professor Dmitriy O. Ivanov

(Rusiya Federasiyası)

Professor Olga A. Başkina

(Rusiya Federasiyası)

Professor Aydın Nuri (Türkiyə)

Dosent Dr. Teymur Nəsirov (ABŞ)

Professor Anake Kijjoa (Portuqaliya)

Rauf Şahbazov (ABŞ)

Məsul katib:

dosent Sevinc Pənahova

Redaksiya ünvanı:

Bakı şəh.,

Rəşid Behbudov küç. 55

Dizayner:

Aliyə Abdullayeva

Jurnalın elektron versiyası

atuj.az

Hörmətli oxucular!

Sizlərə təqdim etdiyimiz **“Azərbaycan Tibb Universitetinin Jurnalı”** nın 2025-ci ildə ilk nömrəsi Universitetimizin 95 illik yubileyinə həsr olunmuşdur. Ölkəmizin tibb təhsilində və səhiyyə sistemində öncül mövqeyə sahib olan ATU, ötən demək olar ki, bir əsrlik fəaliyyəti ərzində tibb elminin inkişafına, peşəkar kadrların hazırlanmasına və innovativ elmi yanaşmaların formalaşmasına böyük töhfələr vermişdir.

Bu buraxılışda təqdim olunan məqalələr, tibb elminin müxtəlif sahələrini əhatə edən aktual mövzulara həsr olunmuş, ATU-nun professor-müəllim heyəti, tədqiqatçıları və gənc alimlərinin apardığı elmi işlərin nəticələrini əks etdirir. Məqsədimiz – yalnız əldə olunan nəticələri paylaşmaq deyil, həm də tibbi biliklərin və təcrübənin virtual mühitdə daha geniş auditoriyaya çatdırılmasına xidmət etməkdir.

Elektron jurnal formatı bizə dinamik, çevik və interaktiv bir elmi platforma yaratmağa imkan verir. Bu isə, öz növbəsində, tədqiqatçıların və tibb ictimaiyyətinin daha effektiv şəkildə fikir və məlumat mübadiləsi aparmasını təmin edir. Bu jurnal, təkcə Azərbaycan daxilində deyil, beynəlxalq səviyyədə də elm və təcrübə mübadiləsinə töhfə verməyi hədəfləyir.

Azərbaycan Tibb Universitetinin 95 illik yubileyi münasibətilə bütün akademik heyəti və tələbələri təbrik edir, onlara elmdə, təhsildə və praktik tibbdə uğurlar arzulayırıq.

Hörmətlə,
“Azərbaycan Tibb Universitetinin Jurnalı”nın redaksiya heyəti

MÜNDƏRİCAT / CONTENTS

İcmal Məqalə / Review Article

Qarayev E.A., Paşayeva S.A., Hüseynquliyeva K.F., Nəsirli İ.Ü.5

Toksikologiyada Antioksidant Fəallıq və Təyini Sınaqları

Babayeva M.Y., Kazimova A.U., Yagubov K.M.21

Pharmacological Analysis of the Anticancer Effects of Taxifolin

Original Məqalə/ Original Reports

Kərimzadə G.E., Mövsümov N.T., Panahian V.M.29

Normada və Xolesteatoma Olan Xəstələrdə Üz Kanalının Köndələn Kəsik Sahəsinin Müqayisəsi

Qasimov E.K., Hüseynova Ş.Ə., Rzayev F.H., Yıldırım L.E.38

Ev Ördəklərinin Onurğa Beyninin Qısa Elementlərinin Histotopoqrafiyası və Quruluş Xüsusiyyətləri.
İşıq və Elektron Mikroskopik Tədqiqat

Панахова С.Р., Сафаралиева Л.Х., Джафарова Н.А., Юсубова Н.А., Гафарова З.А.
.....55

Изучение Гепатотоксического Действия Доксорубина в Эксперименте

Nağıyev Y.Q., Abduləlimova X.R.61

COVID-19-dan Sağalmış Şəxslərdə Miokardial və Endoteliumun Zədələnməsinin Preklinik
Markerlərinin Proqnostik Rolu

Orucova P.Ə., Seyidbəyova F.O.70

HMGB 1 Gen Tək Nukleotid Variasiyalarının Mövcudluğunun Azərbaycanlı Yenidoğulanlarda
Sepsisin İnkişafında Rolu

*Atamoğlanova G.K., Əliyeva E.M., Əsədov B.M., Əsədova Ş.Ş., Qaraşova M.A.*81

Şizoaffektiv və Nevroloji Pozulmalar Fonunda Zahılıq Dövrünün Depressiyası Olan Qadınlarda
Hamiləliyin Gedişat Xüsusiyyətləri

*Bayramov R.İ.*88

İzoniazidə Davamlı Ağciyər Vərəmi Olan Xəstələrin Müxtəlif Müalicə Sxemlərinin Effektivliyi

Kliniki hal/ Case Reports

*Yazkan C., Tanriverdi E.*95

Staged Autologous Reconstruction in Advanced Stage Breast Cancer: a Case Report

DOI: <https://doi.org/10.28942/atu.j.v5i1y2025.116>

TOKSİKOLOGİYADA ANTİOKSİDANT FƏALLIQ VƏ TƏYİNİ SINAQLARI

Qarayev E.A., Paşayeva S.A., Hüseynquliyeva K.F., Nəsirli İ.Ü.

Azərbaycan Tibb Universiteti, Əczaçılıq toksikologiyası və kimya kafedrası

E-mail: eldargar@mail.ru

Xülasə

Məqalədə orqanizmdə toksik maddələrin təsirindən oksidləşmə-reduksiya reaksiyaları nəticəsində sərbəst radikal – antioksidant tarazlığın pozulması və sərbəst radikalların artıq miqdarda toplanaraq oksidativ stress yaratması qeyd edilir. Sərbəst radikalların təsirindən orqanizmin toxumalarının qorunması üçün orqanizmə xaricdən antioksidant fəallıqlı maddələrin daxil edilməsi ehtiyacları göstərilir. Qəbul edilən bioloji fəal maddələrin antioksidant fəallıqlarının ölçülməsi məqsədilə istifadə edilən sınaqlar (ORAC, HORAC, TRAP, CUPRAC, FRAP, Folin – Çiokalto, ABTS (TEAC) və DPPH testləri), həmin sınaqların aparılma qaydaları və mahiyyəti təsvir olunur.

Açar sözlər: antioksidant, sərbəst radikal, oksidativ stress, ORAC, HORAC, TRAP, CUPRAC, FRAP, Folin – Çiokalto, ABTS (TEAC) və DPPH testləri

GİRİŞ

Oksigen həyat üçün vacib elementdir. Hüceyrələrin enerji əldə etmək üçün mitoxondrilərdə ATF istehsalı prosesində oksigen sərf etdikləri zaman sərbəst radikallar yaranır. Sərbəst radikallar hüceyrə oksidləşmə-reduksiya reaksiyaları nəticəsində yaranan oksigen (ROS – *Reactive Oxygen Species*) və azotun (RNS – *Reactive Nitrogen Species*) fəal formalarıdır. Sərbəst radikallar orqanizmdə ikili

rol oynayırlar, yəni eyni zamanda həm toksik və həm də qoruyucu təsir göstərirlər. Onlar orqanizmin sağlamlığını təmin edən bir çox zəruri funksiyalara malikdirlər. Belə funksiyalara hüceyrələrin mayalanması və inkişafı, prostoqlandinlərin və nuklein turşularının biosintezi, toksik məhsulların orqanizmdən uzaqlaşdırılması, bakteriya, virus, şiş hüceyrələrindən qorunma və s. aid edilə bilər. Sərbəst radikal olan oksigenin fəal forması “toxuma tənəffüsü” kimi xarakterizə olunan hüceyrələrin normal metabolizminin təmin

olunmasında mühüm əhəmiyyətə malikdir. Normal aerob metabolizm və ya bakteriya və virus hücumu zamanı, həmçinin ksenobiotiklərin metabolizmində faqositlərin oksidləşdirici aktivləşməsi baş verərkən hüceyrələr tərəfindən oksidləşdiricilər istehsal olunur, beləliklə orqanizmin müdafiəsi təmin olunur.

Lakin sərbəst radikalların orqanizmdə normadan artıq miqdarda yaranması toxuma zədələnməsi, iltihab və neyrodegenerativ xəstəliklər kimi müxtəlif patoloji proseslərin əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. Normadan artıq yaranmış sərbəst radikallar orqanizmdə sərbəst radikal – antioksidant tarazlığının pozulmasına səbəb olur və nəticədə oksidativ stress əmələ gəlir. Oksidativ stress isə lipid, zülal, nuklein turşuları kimi vacib molekulların geri dönməz zədələnmələrinə səbəb ola bilər. Hüceyrələrdə oksigen metabolizmə uğrayaraq oksigenin potensial zərərli təsirə malik aktiv formalarına çevrilir. Proseslərin normal vəziyyətlərində oksidləşdiricilərin yaranma sürəti və amplitudası onların xaric olma sürətləri ilə tarazlaşdırılır. Lakin prooksidant və antioksidant tarazlığı pozulduqda ROS-un bioloji hüceyrələrdə artıq miqdarının toplanılması baş verir və oksidativ stress inkişaf edir. Oksidativ stress nəticəsində yaranan ROS-un aktiv məhsulları – hidrogen peroksid və hidroperoksidlər orqanizmin antioksidant müdafiə gücünü tükədərək lipidlərin peroksid oksidləşməsini stimullaşdırır, hüceyrə membranının təmliğini pozur və nuklein turşularını (DNT və RNT) oksidləşdirir ki, nəticədə hüceyrə ciddi zədə alır. Xərçəngin müxtəlif növləri, diabet, arterial hipertenziya, ateroskleroz, DNT kodunda dəyişiklik, kəskin böyrək çatışmazlığı, Alsheymer, Parkinson, xora, artrit, kardiovaskular və s. xəstəliklərin yaranma səbəbi kimi sərbəst radikalların zərərli təsiri göstərilir. Həmçinin, sərbəst radikalların

orqanizmdə tədricən toplanılması qocalma prosesinin sürətlənməsinə səbəb olur. Müxtəlif toxumalarda, o cümlədən beyin, ürək və qanyaradıcı orqanların toxumalarında iltihabi proseslər sürətlənir.

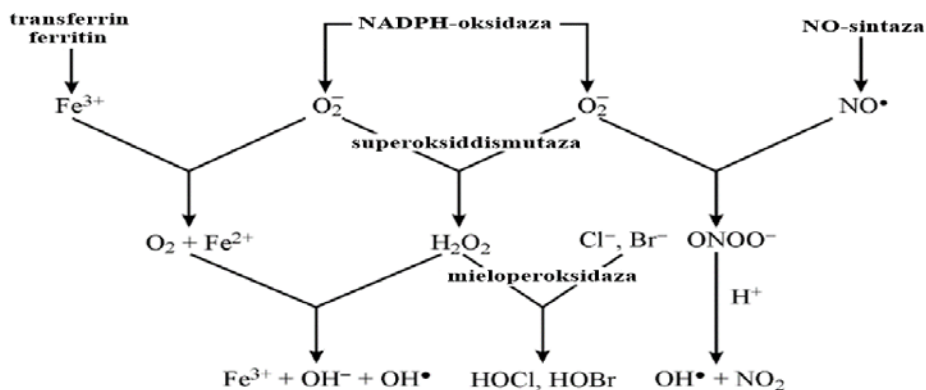
SƏRBƏST RADİKALLAR

Sərbəst radikallar xarici elektron təbəqəsində bir və ya bir neçə cütləşməmiş elektrona malik kimyəvi hissəciklərdir. Radikallarda cütləşməmiş elektron nöqtə (•) ilə işarə olunur. ROS sərbəst radikallara hidrosil ($\text{OH}^\bullet$), superoksid ($\text{O}_2^{\bullet-}$), peroksid ($\text{ROO}^\bullet$), alkoksid ($\text{RO}^\bullet$), hidroperoksid ($\text{HO}_2^\bullet$) və lipid peroksid ($\text{ROO}^\bullet$) aid edilir. RNS sərbəst radikallara isə azot oksid ($\text{NO}^\bullet$), azot dioksid ($\text{NO}_2^\bullet$) aiddir. Bununla yanaşı, hidrogen peroksid (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksigen ($^1\text{O}_2$), hipoxlorit turşusu (HOCl), nitrit turşusu (HNO_2), peroksinitrit (ONOO^-), nitrit xlorid (NO_2Cl), diazot trioksid (N_2O_3), lipid peroksid (LOOH) sərbəst radikal deyildir və ümumi şəkildə oksidləşdirici adlanırlar, lakin canlı orqanizmdə asanlıqla sərbəst radikal əmələ gətirməyə qadirdirlər [1]. Xarici təbəqəsində cütləşmiş elektrona malik atomlar stabil olurlar, lakin cütləşməmiş elektronlu atomlar, yəni xarici elektron orbitallarında tək elektronları olan atomlar qeyri-stabil və reaksiyaya həris olurlar. Belə atomlar çatmayan elektronlarını bərpa etmək üçün qonşu qeyri-radikal atomların elektronlarını ya mənimsəyirlər və yaxud xarici təbəqədəki tək elektronunu onlara ötürməklə özlərini stabilləşdirirlər. Proses orqanizmdə baş verdiyi üçün qonşu atom canlı toxuma ola bilər və belə halda toxuma, öz elektronunun sərbəst radikal ilə mübadiləsindən sonra zədələnir. Sonra həmin toxuma molekulu öz stabilliyini təmin etmək üçün digər qonşu molekul ilə

elektron mübadiləsi edir, özündə çatmayan elektronu qonşu toxumadan, məs., hüceyrə membranının ikiqat təbəqəsində olan molekuldan qoparmağa və ya öz artıq elektronunu qonşu molekula ötürməyə çalışır. Nəticədə ikincili sərbəst radikal yaranır və beləliklə, toxuma molekullarının zəncirvari zədələnməsi davam edir. Proses uzunmüddətli olduqda oksidativ stress inkişaf edir, məruz qalan hüceyrələrin tamlığı pozulur və sonda həmin hüceyrələr məhv olurlar.

Sərbəst radikallar orqanizmdə daxili (təbii) və xarici (yad) olmaqla iki yolla əmələ gəlirlər [2]. Orqanizm daxilində ROS və RNS kimi sərbəst

radikalların yaranması hüceyrə fəaliyyəti və təbii maddələr mübadiləsi nəticəsində baş verir. Hüceyrələrdə sərbəst radikallar fermentativ və qeyri-fermentativ reaksiyalarla yaranma bilirlər. Müxtəlif funksiyalara malik hüceyrələrin həyat fəaliyyətində oksidləşmə-reduksiya reaksiyaları mühüm əhəmiyyətə malikdir və bu reaksiyalar nəticəsində artıq miqdarda sərbəst radikalların yaranması müşahidə oluna bilər. Hüceyrə sistemləri (NADPH, ksantinoksidaza, Sitoxrom P450 fermentləri) sərbəst radikallar yarada bilirlər (Şək. 1). Əksər məməlilərin hüceyrələrində sərbəst radikal xassəli reaktiv oksigenin müxtəlif formalarının yaranması mitoxondrilərdə baş verir [3].



Şək. 1. Bioloji sistemlərdə OH-radikalların və hipohalogenidlərin yaranmasına səbəb olan əsas proseslər

Sərbəst radikalların orqanizmdə yaranmasında digər yol isə xarici mühit amillərinin təsirindən baş verən prosesdir. Tütün tüstüsünə, rentgen şüalarına, mikrodalğa şüalanmasına, vulkan qazlarına, zərərli qazlara (xlorofrom, xlorlu törəmələr), radioaktiv şüalanmaya, kosmetik vasitələrə, meşə yanğınlarına, alkoqoldan mütamadi və çox istifadəyə, bəzi dərman preparatlarının qəbuluna, günəş şüalarının zərərli təsirinə məruzqalma nəticəsində orqanizmdə sərbəst radikalların artıq miqdarda toplanılması baş verir. Həmçinin, sərbəst radikalların toplanılmasına qidaya konservant kimi əlavə edilmiş kanserogen maddələr (nitritlər, nitratlar), bitki yağlarının həddən artıq qızdırılması nəticəsində yaranan peroksid və

politsiklik aromatik karbohidrogenlər də səbəb ola bilər.

Sərbəst radikalların yaranmasında ksenobiotiklərin rolu böyükdür. Ksenobiotiklərin metabolizmi zamanı orqanizmi onların zərərli təsirindən qorumaq üçün qaraciyərdə gedən detoksikasiya prosesində qlütation (GSH) aktiv fəaliyyət göstərir, ksenobiotiklərlə birləşərək onların orqanizmdən uzaqlaşmasını təmin edir. Bu prosesə GSH-ın çox hissəsi sərf olunaraq tükənir və antioksidant fəaliyyətini yerinə yetirmək üçün onun miqdarı kifayət etmir. GSH-ın iki növü vardır – reduksiya olunmuş (GSH) və oksidləşmiş qlütation (GSSG).

Reduksiya olunmuş qlütation (GSH) əhəmiyyətli antioksidant kimi təsir göstərir və sərbəst radikalları aktiv şəkildə neytrallaşdırır. Oksidlənmiş qlütation (GSSG) isə bir GSH ilə digər GSH molekulunun qlütationperoksidaza fermentinin iştirakı ilə birləşməsi nəticəsində yaranır. Adətən, hüceyrələrdə olan qlütationun 90%-ni reduksiya olunmuş forma (GSH) və 10%-ni isə oksidlənmiş forma (GSSG) təşkil edir ki, o, da qlütationreduktaza fermenti təsirindən reduksiya olunmuş qlütationa çevrilə bilər. Oksidativ stress zamanı reduksiya olunmuş GSH bu prosesə sərf olunduğundan hüceyrələrdə oksidlənmiş qlütationun miqdarı reduksiya olunmuş qlütationa nisbətən artıq olur.

Tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, ksenobiotiklərin orqanlara – böyrək, qaraciyər, sinir və ürək-damar sisteminə zərərli təsirlərinin yaranması mexanizmi oksidativ stress ilə əlaqədardır. Qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərman preparatlarının, xərçəng zamanı istifadə edilən kimya terapiyanın, antipsixotik təsirli preparatların toksiklikləri oksidativ stress yaratmaları ilə əlaqələndirilir. Dərman preparatlarının oksidativ stress yaratma mexanizmləri fərqlidir. Bəzi preparatlar molekulyar oksigeni reduksiya etməklə oksigenin sinqlet oksigen və superoksid kimi aktiv formalarını əmələ gətirən reaktiv aralıq məhsullar yaradırlar, digərləri isə birbaşa hüceyrələrdə oksigenin aktiv formalarının miqdarının artmasını stimullaşdırırlar [4].

ANTIOKSIDANTLAR

Antioksidantlar qida məhsullarında və insan orqanizmində rast gəlinən və aşağı qatılıqda tapılan maddələrdir [5]. Onlar orqanizmdə baş verən oksidləşmə proseslərinə nəzarət edir və ehtiyac yarandıqda bu reaksiyaları inhibə edirlər. Antioksidantlar elektron donoru xassəsinə malik kimyəvi birləşmələrdir. Onlar sərbəst radikalların patoloji təsirini

zərərsizləşdirir və insan orqanizminin müdafiəsini həyata keçirirlər. Antioksidantlar elektron verdikdən sonra özləri sərbəst radikala çevrilmirlər və stabil vəziyyətdə qalırlar. Antioksidant xassəyə malik molekullar orqanizmdə endogen yolla yarana bilər və ya xaricdən qida məhsulları ilə ekzogen yol ilə daxil ola bilərlər. Antioksidant xassəli əsas fermentlərə superoksid dismutaza (SOD – *Superoxyde Dismutase*), catalaza (CAT – *Catalase*) və qlütation peroksidaza (GSH-Px – *Glutathion Peroxydase*) aid edilir. SOD superoksid anionu CAT və GSH-Px üçün substrat olan hidrogen peroksidə (H_2O_2) çevirir. Katalaza H_2O_2 -ni suya və oksigenə metabolizmə uğradır, GSH-Px isə H_2O_2 -ni və eləcə də üzvi hidroperoksidləri GSH ilə reaksiya vasitəsilə reduksiya edir. Həmçinin, metallarla birləşmə əmələ gətirən zülallar (ferritin, laktoferrin, albumin), tiol qrupu saxlayan amin turşular (sistein), ubixinol, lipoy turşusu, sidik turşusu, superoksidreduktaza və s. antioksidant xassəyə malikdirlər.

Ekzogen antioksidantlara vitaminlər (A, E, C), makro- və mikroelementlər (selen, mis, sink, maqnezium), karotinoidlər (beta-karotin, likopin, beta-kriptoksantin), stilbenlər (rezveratrol), polifenollar, flavonoidlər, taninlər, kumarinlər, antosianlar, liqnanlar və s. aiddir. Ekzogen antioksidantlardan sayılan E və C vitaminləri orqanizmin hüceyrə zarlarında (membranlarında), həmçinin hüceyrə xarici və hüceyrə daxili mayelərdə rast gəlinir. Onlar ROS ilə reaksiyaya girərək sonuncuları inhibə edir və ya neytrallaşdırırlar. Membranların daxili hidrofob lipid sahələrinə müxtəlif antioksidantlar təsir edirlər. Yağlarda həll olan E vitamini bu mühit üçün çox əhəmiyyətli antioksidantdır və membranın təmizliyini qorunmasını təmin edir.

Yağlarda həll olan antioksidantlar bioloji membranlarda polidoymamış yağ turşularının peroksid oksidləşməsinin qarşısının alınmasında böyük əhəmiyyətə malikdirlər.

Suda həll olan antioksidantların (C vitamini) hidrofil mühitdə ROS-un neytrallaşdırılmasında müstəsna əhəmiyyətləri vardır.

1. Antioksidant fəallığın yoxlanılması.

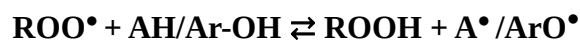
Kimyəvi birləşmələrin antioksidant fəallığının qiymətləndirilməsi üçün spektrometrik, elektrokimyəvi analiz və s. üsullardan istifadə edilir [6]. Spektrometrik üsullara oksigen radikalı udma bacarığı (ORAC – *Oxygen Radical Absorption Capacity*), hidrosil radikalı antioksidantlıq bacarığı (HORAC – *Hydroxyl Radical Antioxidant Capacity*), ümumi peroksid radikal tutma antioksidant parametri (TRAP – *Total Peroxyl Radical Trapping Antioxidant Parameter*), misi reduksiyaedici (misin reduksiyası) antioksidant qüvvə (CUPRAC – *Cupric Reducing Antioxidant Power*), dəmiri reduksiyaedici (dəmirin reduksiyası) antioksidant qüvvə (FRAP – *Ferric Reducing Antioxidant Power*), kalium-ferrisianidi reduksiyaedici (kalium-ferrisianidin reduksiyası) qüvvə (PFRAP – *Potassium Ferricyanide Reducing Power*), 2,2'-Azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfon turşusu (ABTS), difenil pirilhidrazil radikal (DPPH – [2,2-di(4-tert-octylphenyl)-1-picrylhydrazyl] və flüorimetrik analiz aiddir. Elektrokimyəvi analiz üsullarına voltammetriya, amperometriya və biamperometriya aid edilir.

Spektrometrik üsullarla təyinatın mexanizmində kimyəvi reaksiya nəticəsində baş verən dəyişikliyin qeyd edilməsi dayanır. Kimyəvi reaksiyaların aparılması iki prosesə əsaslanır: hidrogen atomu ötürülməsi (HAT – *hydrogen atom transfer*) və tək elektronun ötürülməsi (SET – *single electron transfer*).

Hər hansı bir üsulun istifadəsi ilə əldə edilən nəticələrin dürüstlüyünün müəyyənəşdirilməsi üçün alınan nəticələrin statistik işləmələri yerinə yetirilir.

2. Hidrogen atomunun ötürülməsinə əsaslanan testlər (HAT). Antioksidant aktivliyin HAT mexanizmini fenolun (Ar-OH)

hidrogen atomunun (H) peroksid radikala ötürülməsi reaksiyası təşkil edir:



burada, fenol (Ar-OH) ilə peroksid radikalın (ROO[•]) reaksiyası nəticəsində yaranan ariloksil radikal (ArO[•]) rezonansla stabilləşir, AH isə qorunan biomolekullardır.

HAT-əsaslı testlərin tipik nümunələri kimi oksigen radikalı udma bacarığı (ORAC), ümumi peroksid radikal tutma antioksidant parametri (TRAP) və ümumi oksiradikal tutma bacarığı (TOSC – *Total Oxyradical Scavenging Capacity*) sınaqlarıdır.

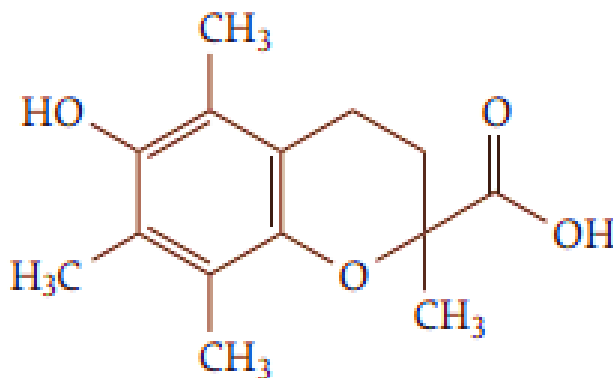
2.1. ORAC testi. Antioksidant aktivliyin təyin edilməsində istifadə olunan geniş yayılmış sınaqdır. İlk dəfə Q.Kao tərəfindən təklif edilmişdir. ORAC testlər peroksid radikalın oksidləşməsinin qarşısının alınmasına nəzarət etməklə antioksidantlar tərəfindən radikal zəncirvari reaksiyanın parçalanma qabiliyyətini ölçür. Peroksid radikallar bioloji sistemlərdə lipidlərin oksidləşməsi zamanı, həmçinin fizioloji şəraitdə qida məhsullarında üstünlük təşkil edir və sərbəst radikallar kimi xarakterizə olunur. ORAC sınaqlar antioksidant effektivliyi üçün bir meyar kimi dəyərləndirilir.

Bu analizdə istifadə edilən peroksid radikal generatorlarını azobirləşmələr təşkil edir. Bu azobirləşmələrə lipofil α,α'-azobisizobutironitril (AIBN), 2,2'-azobis(2-amidinpropan) xlorhidrat (ABAP), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitril) (AMVN) və hidrofil 2,2'-azobis(2-amidinpropan) dihidroxlorid (AAPH) aid edilir.

ORAC testinin mexanizmi flüoressensiyanın intensivliyinin reaksiyanın getmə müddətindən asılılığını ölçməyə əsaslanır. ORAC testinə əsasən generator tərəfindən emissiya edilən peroksid radikal flüoressent nümunə ilə reaksiyaya daxil olur, bu zaman onun flüoressensiyasının itməsi baş verir ki, proses flüorimetrdə qeydə alınır. Bu üsulda antioksidantın mövcud olub olmamasına əsasən

kalibrə qrafikində əyrialtı sahə ölçülür. Antioksidant aktivliyin miqdarca qiymətləndirilməsi antioksidant mövcudluğu və yoxluğu ilə əldə olunan iki əyrialtı sahənin ölçülməsi ilə yerinə yetirilir. Etalon kimi adətən

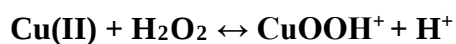
troloks antioksidant standartından istifadə edilir və antioksidantlar tərəfindən qiymətləndirilən ORAC göstəricisi troloksun ekvivalenti kimi təsvir edilir. Troloks E vitamininin suda həll olan analoqudur (Şək. 2).

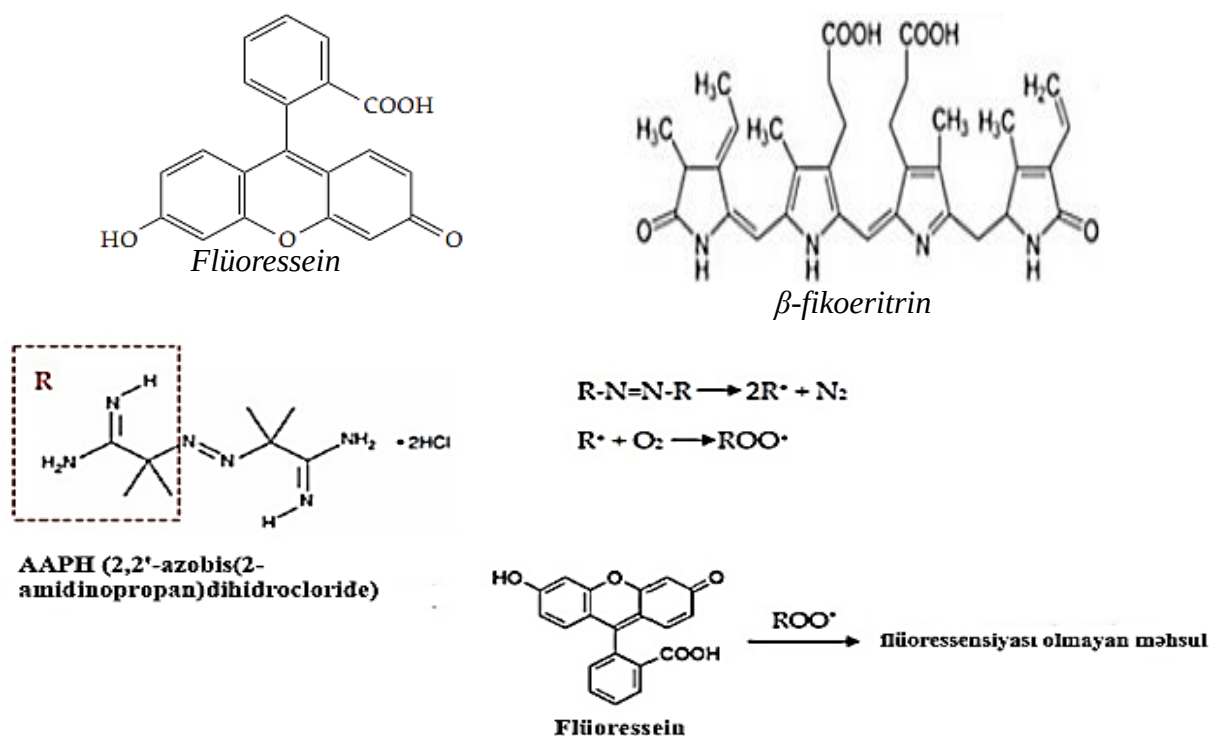


Şək.2. Trolok

Çox zaman hidroksil radikalı generatoru kimi H_2O_2 - CuSO_4 sistemi, β -fikoeritrin isə zülalın oksidləşmə-reduksiya flüorosent indikatoru kimi istifadə edilir ki, onun da flüoresensiya zamanı parçalanması sərbəst radikal tutucuları iştirakında ölçülür. Bu zaman standart kimi troloks tətbiq edilir. Kompleks əmələgəlmə ($\text{Cu(II)} + \text{H}_2\text{O}_2$) reaksiyasının başlanğıcında mis (II)

hidroperoksid (CuOOH^+) yaranır ki, sonrakı mərhələdə reaksiya zəif sürətlə getməklə Cu(I) və O_2^- əmələ gəlir. Hidrogen atomu donorlarının iştirak etmədiyi şəraitdə Cu-O rabitəsinin hemolitik qırılması CuOOH^+ birləşməsinin parçalanması üstünlüyü ilə baş verir. Növbəti reaksiyada Cu(I) H_2O_2 ilə reaksiyaya daxil olur və sərbəst hidroksil radikalı $\text{HO}^\bullet$ əmələ gəlir (Şək. 3)

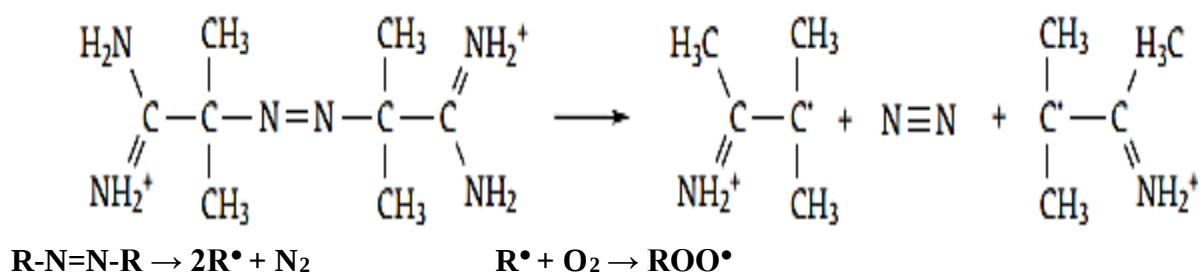




Şək.3. Hidroksil və peroksid radikalların müəyyənəşdirilməsi üçün ORAC testində gedən reaksiyaların sxemi

Flüoressensiyanın ölçülməsi 515 nm dalğa uzunluğunda yerinə yetirilir. Həyəcanlandırma dalğa uzunluğu 485 nm seçilir. Flüoressensiyanın intensivliyi 35 dəqiqə ərzində hər 1 dəqiqədən bir ölçülür. Ölçmə həm

antioksidant iştirakı və həm də antioksidantsız aparılır. Ümumi ölçmə müddəti 70 dəqiqə davam edir. Hər analizin nəticəsi kalibrə qrafikinə görə hesablanır və maddənin mkmol/qr quru qalığına əsasən aparılır (Şək. 4).



Şək.4. AAPH molekulunun sərbəst radikallara parçalanması (37°C temperaturda)

Beləliklə, AAPH-ın (R-N=N-R) termo parçalanması nəticəsində alkil radikal R• molekulyar oksigenlə O₂ birləşərək peroksid radikalın ROO• yaranmasını təşviq edir. Burada peroksid radikalın əmələ gəlməsi temperaturdan

çox asılı olduğu üçün analizin gedişi zamanı temperatur fərqlinin yaranmaması nəzarətdə saxlanılmalıdır.

ORAC testinin tətbiqinin ilk illərində flüorescent nümunə kimi *Porphyridium*

cruentum-dan alınmış β -fikoeritrin zülalından istifadə edilirdi. Lakin β -fikoeritrinin bəzi çatmayan cəhətlərinə görə bəzi tədqiqatçılar onu flüoressein, Nil göy fosforu, *p*-aminbenzoy turşusu və digər maddələr ilə əvəzləməyə üstünlük verirlər.

Beləliklə, ORAC testinin mexanizmi aşağıdakı kimi izah olunur. Azobirləşmələr qızdırıldıqda əmələ gələn $\text{ROO}^\bullet$ radikalının flüoressent molekulunu zədələməsi nəticəsində flüoressensiyanın itməsi müşahidə olunur. Oksidləşməklə parçalanma davam etdikcə flüoressensiyanın zəifləməsi də davam edir. Lakin antioksidantlar flüoressent molekulunu oksidləşməklə zədələnmədən müdafiə edərək qoruyurlar. Müdafiə dərəcəsi miqdarca flüorometr tərəfindən ölçülür.

ORAC testi qida maddələrinin (çay, meyvə, tərəvəz, bitki ekstraktları, melatonin, dofamin, flavonoid və s.) antioksidant aktivliyinin yoxlanılmasında geniş istifadə edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, ABŞ-da qida maddələrinin antioksidant aktivliyin əsasında yaradılan bank məlumatları ORAC üsulu nəticələri ilə hazırlanır.

2.2. HORAC testi. Bu test Cu (II) kompleksin hidroksil radikalın yaranmasından qorunma üçün müdafiə qabiliyyətinin

$$\text{TRAP} = R_{\text{ROO}^\bullet} \times \tau_{\text{plazma}}$$

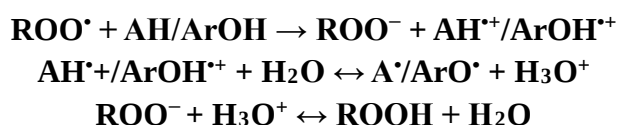
burada, $R_{\text{ROO}^\bullet}$ – $\text{ROO}^\bullet$ -nün yaranma sürəti, τ_{plazma} – insan plazması iştirakı ilə yaranan oksigenin istehlakında gecikmə müddətidir.

3. Tək elektronun ötürülməsi testləri (SET). Tək elektronun ötürülməsi testləri, həmçinin elektron transferi (ET) testləri də adlandırılır. Bu testlər sərbəst radikalların, karbonil qrupunun və metalların reduksiyası məqsədi ilə

dəyərləndirilməsini ölçür. Tədqiq edilən nümunə flüoressein ilə inkubasiya edilir, sonra üzərinə Fenton qarışığı (hidroksil radikalı generatoru) əlavə edilir. Başlanğıc flüoressensiya və sonrakı qarışdırılma zamanı hər dəqiqədəki flüoressensiya ölçülür. Kalibrə əyrisinin qurulması üçün standart kimi qall turşusunun müxtəlif qatılıqlı məhlullarından istifadə edilir. HORAC testi hidroksil radikallara qarşı antioksidant aktivliyin radikal reaksiyaların qırılması yolu ilə birbaşa ölçülməsini təmin edir.

2.3. TRAP testi. Bu sınaq antioksidantların hədəf molekul ilə peroksid radikallar arasında gedən reaksiyanı inhibə etmək qabiliyyətinin ölçülməsinə əsaslanır. Hədəf molekul 2,2-azobis(2-amidinpropan) dixlorid ABAP-ın termik parçalanması nəticəsində baş verən peroksid oksidləşmə zamanı əvvəlcə özünü O_2 uducu kimi (nümunə şəklində) göstərir. Molekulyar oksigenin O_2 udulma müddətində müşahidə olunan gecikmələr, yəni induksiya dövrü miqdarca ölçülə və nümunənin ümumi antioksidant göstəricisi TRAP parametrini ifadə edə bilər. TRAP indeksi bir litr mayedə (plazmada) olan $\text{ROO}^\bullet$ radikalının mollarının sayına əsasən aşağıdakı düsturla hesablanır:

antioksidantın elektron ötürmə qabiliyyətinin ölçülməsinə əsaslanır. SET testlərinin antioksidant təsirini aşağıdakı reaksiyalar kimi təsvir etmək olar:

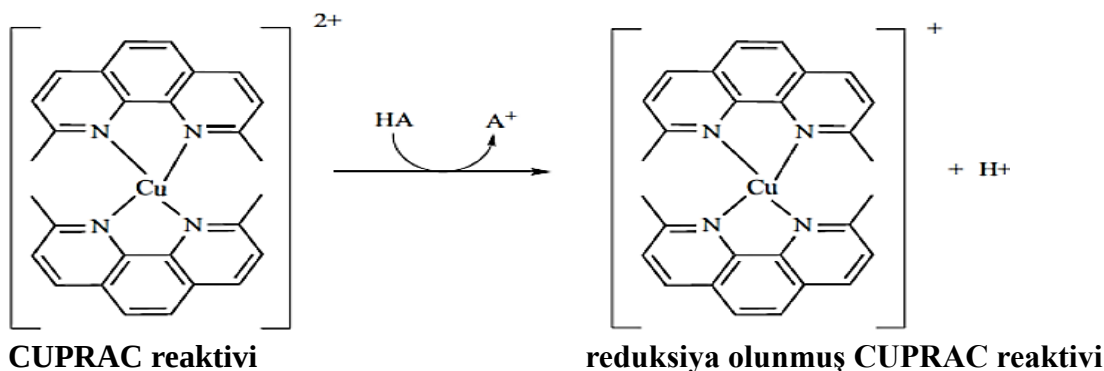
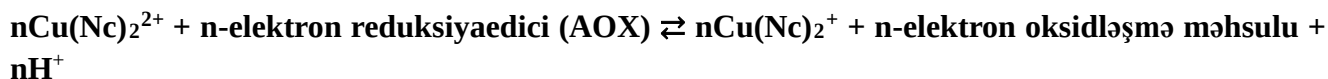


Folin-Çiokalto, dəmiri reduksiyaedici antioksidant qüvvə (FRAP) və misi reduksiyaedici antioksidant qüvvə (CUPRAC) daxil olmaqla SET spektroskopik testləri oksidləşdiricinin reduksiya edilməsi üçün antioksidant qabiliyyətinin ölçülməsinə əsaslanır ki, bu zaman azalma davam etdikcə rəng dəyişməsi müşahidə olunur. Rəngin dəyişmə dərəcəsi ümumi antioksidantın miqdarı ilə korrelyasiya olunur.

3.1. CUPRAC testləri. Ümumi antioksidant qabiliyyətinin ölçülməsi üçün istifadə edilən CUPRAC testlərinin ilkin variantı 2000-ci ildə təklif edilmişdir. Lakin sonradan müxtəlif antioksidant aktivliyin ölçülməsi üçün bir qədər təkmilləşdirilmişdir. Sınaq Cu^{2+} ionlarının Cu^+ ionlarına reduksiyasına əsaslanır. Digər üsullarda olduğu kimi optik sıxlığın ölçülməsinin asanlaşdırılması məqsədi ilə mis-

liqand kompleksi almaq üçün liqanddan istifadə edilir. Liqand qismində neokuproin (Nc; 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin) tətbiq edilir. Bu üsul həm lipofil və həm də hidrophil maddələrin antioksidant xüsusiyyətlərinin ölçülməsi üçün yararlıdır.

CUPRAC testlərindən qida maddələrinin antioksidantlıq xassələrinin öyrənilməsində geniş istifadə edilir. Testlər qida komponentərinin Cu^{2+} – neokuproin reaktivinin xromogen oksidləşdirici xüsusiyyətlərinə əsaslanır ki, nəticədə Cu^{2+} vəziyyətdən Cu^+ vəziyyətə keçir. Mis ionlarının Cu^{2+} reduksiyaedici neokuproin iştirakı ilə reduksiyası 450 nm maksimum udma verən kompleks əmələ gətirir. CUPRAC sınağının xromogen oksidləşdirici reaktivi Cu^{2+} –Nc reduksiyaedici antioksidant substansiyanın (AOX) n-elektronları ilə reaksiyaya daxil olur (şək. 5 və 6)



Şək.5. CUPRAC testinin sxemi: HA – antioksidant molekulu, A – oksidləşmiş antioksidant molekulu.



Şək.6. CUPRAC analizində rəngin dəyişməsi

Bu reduksiya reaksiyasında polifenol və digər antioksidantların Ar-OH qrupları müvafiq xionlara oksidləşirlər, Cu^{2+} -neokuproin kompleksi isə sarı-narıncı rəngli Cu^{+} -neokuproin kompleksinə qədər reduksiya olunur.

Bir çox spesifik maddələrin, o cümlədən rozmarin turşusu, epikatexin- qallat, kversetin, katexin, kofein turşusu, epikatexin, qall turşusu, rutin, xlorogen turşusu və s. üçün CUPRAC testləri maddələrin antioksidant fəallıqlarının ölçülməsində ən yaxşı sınaqlar kimi özünü doğrultmuşdur [7].

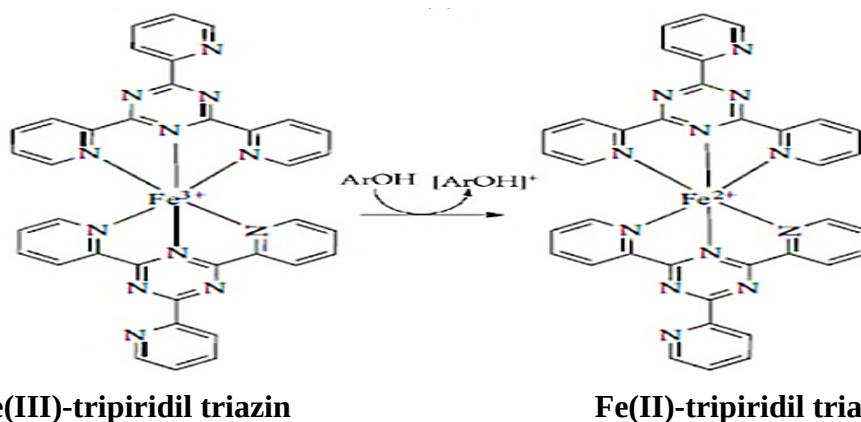
3.2. FRAP testlər. FRAP sınaqları Fe (III)-tripiridil triazin kompleksinin aşağı pH (pH =

Antioksidant + $\text{Fe}^{3+} \leftrightarrow \text{Fe}^{2+}$ + oksidləşmiş antioksidant

$\text{Fe}^{2+} + \text{Fe}(\text{CN})_6^{3-} \leftrightarrow \text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]^-$ və ya

Antioksidant + $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-} \leftrightarrow \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ + oksidləşmiş antioksidant

$\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-} + \text{Fe}^{3+} \leftrightarrow \text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]^-$



Şək.7. FRAP reaksiyasının mexanizmi

Bu testlər bioloji mayelərin, qida maddələrinin, bitki ekstraktlarının və s. antioksidant fəallıqlarının müəyyənəndirilməsi üçün istifadə edilir. Lakin molekulunda tiol qrupu olan birləşmələr üçün istifadə oluna bilmir.

3.3. Folin – Çiokalto üsulu. Folin – Çiokalto testləri ümumi fenol tərkibinin öyrənilməsi üçün tətbiq edilir. Bu sınaqlar bitki mənşəli qidalarda və bioloji nümunələrdə ümumi

3.6) göstəricilərində Fe (II) kompleksinə çevrilməsi ilə xarakterizə edilir. Belə reduksiya prosesi 593 nm dalğa uzunluğunda udulmanın ölçülməsi ilə aparılır. Reaksiyanın aparılması üçün 3 ml işçi reaktiv məhlulu hazırlanır, onun üzərinə tədqiq edilən durulaşdırılmış nümunə məhlulundan 100-150 mkl əlavə edilir. Termostatda 37 °C temperaturda 30 dəqiqə saxladıqdan sonra 593 nm dalğa uzunluğunda udulma ölçülür.

FRAP testlərində gedən reaksiya aşağıdakı şəkildə gedir. Rəngsiz məhlul intensiv göy rəngə çevrilir (şək.7):

polifenol tərkibin öyrənilməsi üçün istifadə edilmişdir.

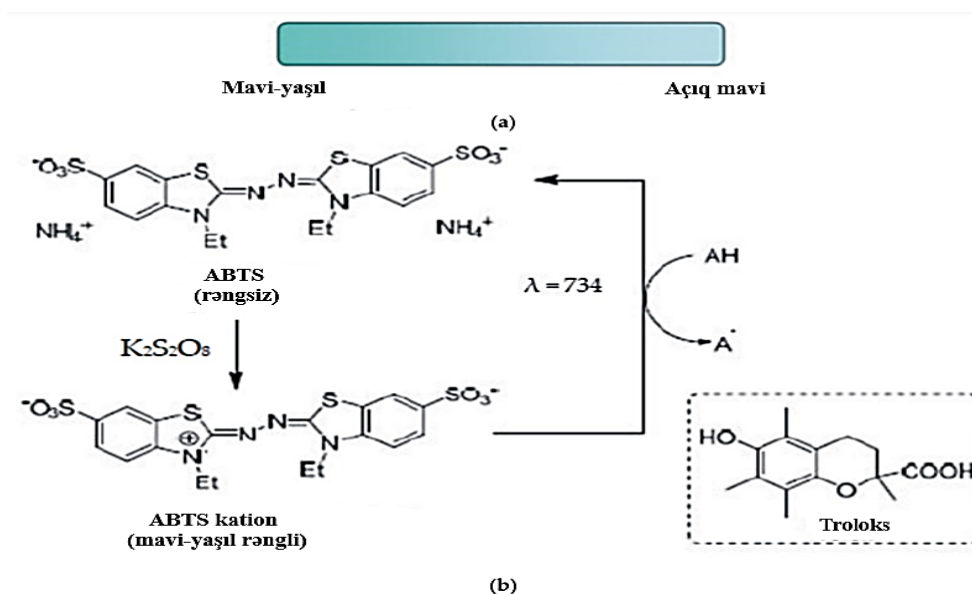
Folin – Çiokalto sınağının mahiyyəti Folin – Çiokalto reaktivinin (fosformolibden/ fosforvolfram turşusu) qələvi mühitdə fenol birləşmələri tərəfindən reduksiya olunmasına əsaslanır. Bu zaman ilkin sarı rəngli məhlul göy rəngli məhlula çevrilir və onun optik sıxlığı 765 nm dalğa uzunluğunda ölçülür.

4. Qarışıq sınaqlar (HAT/SET). Bu sınaqlar reaksiyanın getmə şəraitindən asılı olaraq (mühitin pH göstəricisi, həlledicinin təbiəti) hidrogenin və tək elektronun ötürülməsi müxtəlif nisbətlərdə baş verir. Bu sınaqlara ABTS, DPPH və s. aiddir.

4.1. ABTS (TEAC) testləri. ABTS testləri 1993-cü ildə N.Miller və onun komandası tərəfindən təklif edilmişdir. Bu testlər antioksidant təsirindən 2,2'-azinbis(3- etilbenziazolin-6-sulfon turşusu) (ABTS•+) kation-radikalın rənginin dəyişmə dərəcəsini ölçməyə əsaslanır. Tədqiqatlar reaksiya nəticəsində əmələ gələn göy-yaşıl məhlulun rəng intensivliyinin

azalmasının 734 nm dalğa uzunluğunda optik sıxlığının ölçülməsi ilə yerinə yetirilir. ABTS testləri tətbiqində alınan nəticələr troloksa nisbətə mmol/kq və ya mmol/litr ilə ifadə olunur (şək.8).

4.2. DPPH testləri. Bu sınaq ilk dəfə 1922-ci ildə Qoldsmit və Renn tərəfindən təklif edilmişdir. DPPH• (2,2-di(4-tert-oktilfenil)-1-pikrilhidrazil) π -radikalıdır və udma sahəsi 517 nm dalğa uzunluğuna uyğundur. Bu üsulun tətbiqi DPPH-in ilkin qatılığının azalması üçün zəruri olan antioksidantın miqdarının spektrofotometriya ilə ölçülməsinə əsaslanır.



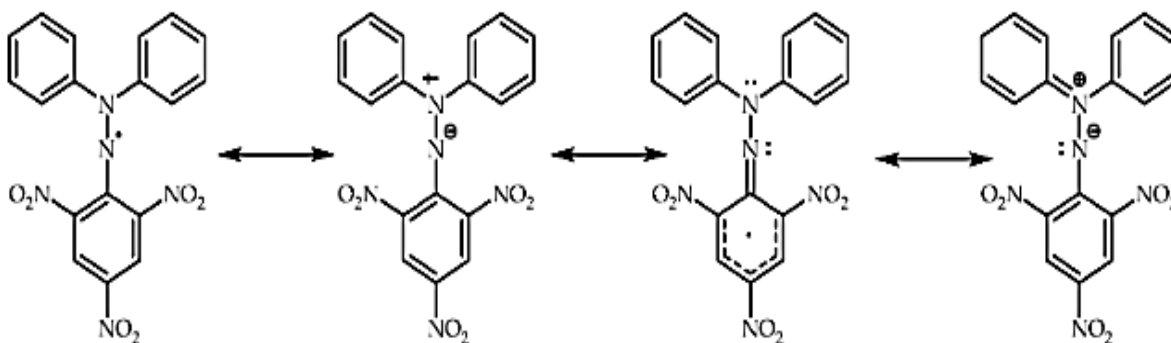
Şək.8. ABTS sınaq zamanı məhlulun rənginin dəyişməsi (a) və ABTS kation-radikalların udulması aktivliyi sxemi (b)

Bu zaman qeyd edilən prosesin getməsi üçün tələb olunan zaman qeyd edilir. Reaksiyanın gedişində DPPH molekulundakı azot atomunun tək elektronunun antioksidantdan hidrogen atomunu qəbul etməklə müvafiq hidrazinə reduksiya olunması baş verir. DPPH• radikalı stabil və intensiv bənövşəyi rəngə malikdir. Radikalın stabilliyi birinci dərəcəli ikivalentli azot atomunun sterik sıxlığı və elektron donoru rolunu daşıyan ikinci dərəcəli difenilamin qrupu və elektron akseptoru olan pikril tərəfindən

həyata keçirilən “özünə çək-itələ” effekti ilə əlaqədardır. Belə təsir molekulun kanonik quruluşunu əhəmiyyətli dərəcədə sabitləşdirir. Qeyd edilir ki, DPPH• radikalının UB spektrində meydana çıxan iki ayrı zolaq π - π^* keçidi nəticəsində yaranır və qoşalaşmamış elektron görünən sahədə zolağa təsir edir. Təyinat zamanı DPPH məhlulu özündən hidrogen atomu verə bilmə qabiliyyətinə malik maddə məhlulu ilə qarışdırılarkən bənövşəyi rəng itir və DPPH radikalının reduksiya

olunmuş forması (DPPH-H) əmələ gəlir (şək.9). Spektrdə daha geniş zolaq DPPH[•] radikalı məhlulunun dərin bənövşəyi rənginə uyğundur. Hidrazinin (DPPH-H) əmələ gəlməsi ilə H donoru olan antioksidant molekulundan hidrogen atomunun köçürülməsi nəticəsində

məhlulun rəngi bənövşəyidən açıq sarı rəngə qədər dəyişir və görünən zolaq yox olur. Reaksiyanın intensivliyi spektrofotometriyanın görünən sahəsində optik sıxlığın ölçülməsi ilə təyin edilir [8].



Şək.9. DPPH[•] (2,2-di(4-tert-octylphenyl)-1-picrylhydrazyl) radikalın kimyəvi quruluşu

Radikal sudan fərqli olaraq etanol, metanol və ya onların sulu məhlullarında həll olur. Spirtlərin sulu məhlullarında suyun miqdarı 60%-i keçməməlidir.

DPPH testi antioksidant tərəfindən DPPH[•] radikalın neytrallaşdırılması üçün elektronların ötürülməsinə əsaslanır. Reaksiya 517 nm dalğa uzunluğunda ölçülmüş rəngin dəyişməsi ilə müşayiət edilir ki, rəng dəyişikliyi maddənin antioksidant fəallığını qiymətləndirməyə imkan verir (şək.10).

Reaksiya aparmaq üçün hazırlanmış qarışıq qaranlıq yerdə 4°C temperaturda 60 dəqiqə saxlanılır. DPPH reaktivinin iştirakı ilə baş verən dəyişiklik, yəni aktivlik spektrofotometrdə 517 nm dalğa uzunluğunda aşağıdakı düsturla hesablanır:

$I(\%) = 100 \times (A_0 - A_1)/A_0$ burada, A_0 – kontrol məhlulun, A_1 – isə tədqiq edilən məhlulun optik

sıxlığıdır. Alınan rəqəmlərə görə sərbəst radikalın 50% inhibisiyası (IC_{50}) hesablanır. Sərbəst radikal inhibisiyası IC_{50} göstəricisinin nə qədər az olması antioksidantlığın bir o qədər çox olmasını bildirir. IC_{50} göstəricisi sərbəst radikalların 50%-nin inhibə olunması üçün nümunənin tələb olunduğu qatılıqdır. İnhibisiya (%) ilə qatılıq ($\mu\text{g/ml}$) arasında olan kalibrə əyrisi aşağıdakı düstur ilə hesablanır: $y=ax+b$

Burada, y göstəricisi IC_{50} göstəricisini müəyyən etmək üçün 50% ilə əvəz edilir, x isə kalibrə əyrisinə görə IC_{50} kəmiyyətidir, $\mu\text{g/ml}$ və ppm ilə ifadə olunur. Kalibrə əyrisində korrelyasiya əmsalı dəyərinin 0.999 olması kəmiyyətlər arasında düz mütənasib asılılığı göstərir. Analiz edilən nümunənin qatılığı artdıqca antioksidantlıq da artmağa doğru gedir [9].

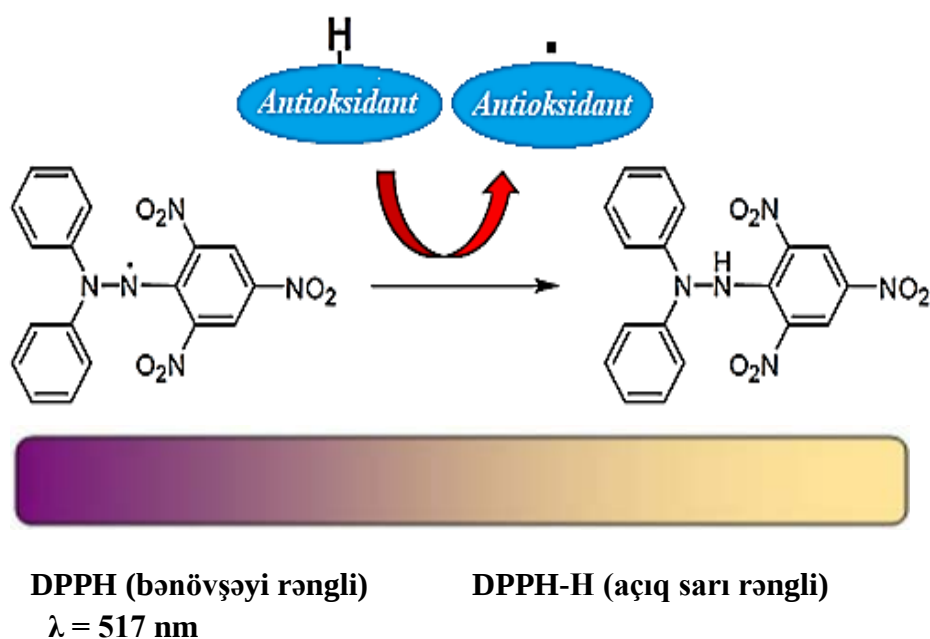
Alınan IC_{50} göstəricisinə görə antioksidant fəallıq aşağıda verilən cədvəllərdəki kimi qiymətləndirilir (cədvəl 1 və 2) [10]:

Cədvəl 1. IC_{50} (ppm) göstəricisinə əsaslanan antioksidant aktivliyin parametrləri

IC_{50} göstəricisi (ppm)	Antioksidant fəallıq
<50	Çox qüvvətli
50 – 100	Qüvvətli
100 – 150	Orta
150 – 200	Zəif

Cədvəl 2. IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) göstəricisinə əsaslanan antioksidant aktivliyin parametrləri

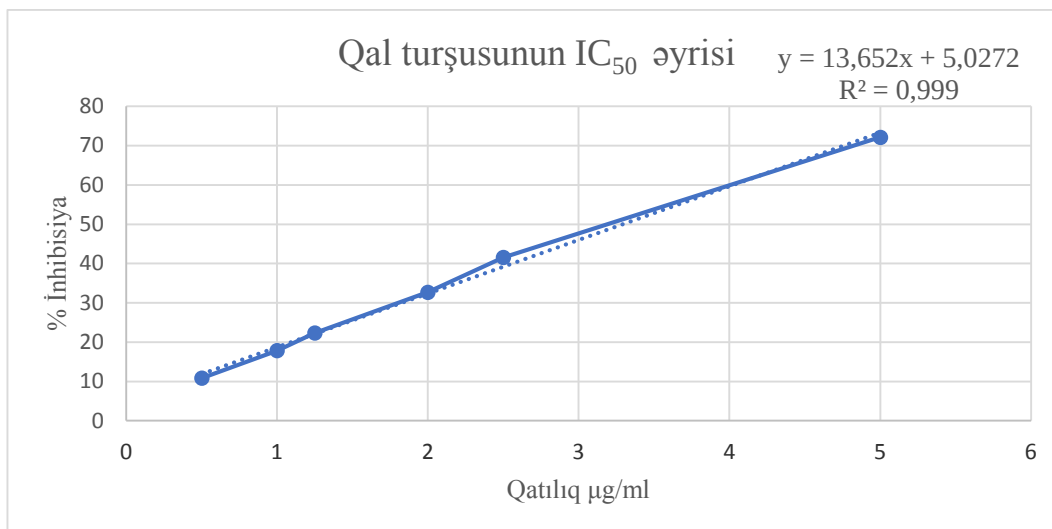
IC_{50} göstəricisi ($\mu\text{g/ml}$)	Antioksidant fəallıq
< 10 $\mu\text{g/ml}$	Çox qüvvətli
10–50 $\mu\text{g/ml}$	Qüvvətli
50–100 $\mu\text{g/ml}$	Orta
100–250 $\mu\text{g/ml}$	Zəif
> 250 $\mu\text{g/ml}$	Qeyri-aktiv

*Şəkl.10. DPPH testinin mexanizmi*

Nümunə üçün aşağıda DPPH standartlarından olan qall turşusunun inhibisiya (%) ilə qatılıq

($\mu\text{g/ml}$) arasında olan kalibrə əyrisi göstərilmişdir (sxem):

Sxem: Qal turşusunun inhibisiya (%) ilə qatılıq ($\mu\text{g/ml}$) arasında olan kalibrə əyrisi



Burada x-in qiymətini hesablamaqla IC_{50} göstəricisini müəyyən etmək mümkündür.

DPPH sınağı fərdi antioksidant molekulların və eləcə də, bitki ekstraktlarının və fenol birləşmələrin antioksidantlığının qiymətləndirilməsi üçün geniş istifadə edilir.

hansı dozada təyin edilməsini müəyyən edir. Kimyəvi maddələrin antioksidant fəallıqlarının ölçülməsi müxtəlif sınaqlardan (ORAC, HORAC, TRAP, CUPRAC, FRAP, Folin – Çiokalto, ABTS (TEAC) və DPPH testləri) istifadə etməklə yerinə yetirilir.

YEKUN

Beləliklə, ksenobiotiklərin canlı orqanizmdə oksidləşmə-reduksiya reaksiya məhsulları olan

sərbəst radikalların oksidativ stress yaratması fəsadlarının qarşısının alınması üçün xaricdən antioksidant fəallıqlı maddələrin qəbul edilməsinə ehtiyac vardır. Oksidativ stress prosesinin dərinləşmədiyi hallarda gündəlik qəbul edilən qida maddələri (meyvələr, tərəvəzlər) sərbəst radikal – antioksidant tarazlığını qormağa kifayət edir. Lakin bu yolla oksidativ stresin qarşısının alınması mümkün olmadıqda orqanizmin sərbəst radikalların zərərli təsirindən qorunması üçün antioksidant fəallıqlı maddələrin qəbul edilməsinə ehtiyac yaranır. Qəbul edilən bioloji fəal maddələrin antioksidant fəallıq göstəricilərinin əvvəlcədən təyin edilməsi onların hansı patoloji hallarda və

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, təhlili 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 şifahi 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.

ƏDƏBİYYAT

1. Hayrullah K., Mehmet Ş.G. Serbest Radikaller // MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 2016, No. 4(1), s.:50-59
2. Lien A.Ph., Hua H., Chuong Ph. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health // Int J Biomed Sci. 2008, No. 4(2), p.:89-96.
3. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В.. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Строение, свойства, механизмы действия: монография /Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012, 496 с.
4. Said E., Metwally E.A., Ahmed M.M. Role of Natural Antioxidants in Treatment of Toxicity // Journal of Toxicological Analysis 2018, Vol.1, No. 1(3), p. 1-8.

5. Яшин А.Я. Методология определения антиоксидантной активности пищевых продуктов и биологических жидкостей // Аналитика, 2021, Том 11, №5, с.: 370-384
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8037236/>
7. Munteanu I.G., Apetrei C. Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review // Intern. Journal of Molecular Sciences. 2021, No. 22(7), p.:3380; doi: 10.3390/ijms22073380
8. Gulcin I., Alwasel S.H. DPPH Radical Scavenging Assay // Processes 2023, No.11(8), p.: 2248 (<https://doi.org/10.3390/pr11082248>)

9. Breaud C., Lallemand L., Mares G., Mabrouki F., Bertolotti M., Simmler C., Greff S., Mauduit M., Herbertte G., Garayev E.A. and ets. LC-MS Based Phytochemical Profiling towards the Identification of Antioxidant Markers in Some Endemic Aloe Species from Mascarene Islands // Antioxidants 2022, No. 12(1), p.: 50; doi.org/10.3390/antiox12010050
10. Phongpaichit S., Nikom J., Rungjindamai N., Sakayaroj J., Hutadilok N., Rukachaisirikul V. and Kirtikara K. Biological activities of extracts from endophytic fungi isolated from Garcinia plants // FEMS Immunol. Med. Microbiol., 2007, No.51(3), p.:517-525; doi:10.1111/j.1574-695X.2007.003

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТЕСТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ТОКСИКОЛОГИИ

Гараев Э.А., Пашаева С.А., Гусейнгулиева К.Ф., Несирли И.У.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра Фармацевтической токсикологии и химии
eldargar@mail.ru

Резюме

В статье упоминается о нарушении свободнорадикально-антиоксидантного баланса в результате протекания окислительно-восстановительных реакций в организме под действием токсических веществ, а также накопления свободных радикалов в избытке, создающих оксидативный стресс. Чтобы защитить ткани организма от воздействия свободных радикалов, необходимо принимать извне организма вещества, обладающие антиоксидантной активностью. Описаны тесты, используемые для измерения антиоксидантной активности биологически активных веществ (ORAC, HORAC, TRAP, CUPRAC, FRAP, Folin-Ciocalto (Фолин-Чокальтеу), ABTS (TEAC) и DPPH-тесты), правила и сущность этих тестов.

Ключевые слова: антиоксидант, свободный радикал, оксидативный стресс, ORAC, HORAC, TRAP, CUPRAC, FRAP, Фолин-Чокальтеу (Folin-Ciocalto), тесты ABTS (TEAC) и DPPH

ANTIOXIDANT ACTIVITY AND DETERMINATION TESTS IN TOXICOLOGY

Qarayev E.A., Pashayeva S.A., Huseynquliyeva K.F., Nesirli I.U.

Azerbaijan Medical University, Department of Pharmaceutical toxicology and chemistry
eldargar@mail.ru

Abstrakt

The given article talks about the disruption of the free radical-antioxidant balance as the result of oxidation-reduction reactions in the body under the influence of toxic substances, and the creation of oxidative stress resulting from the accumulation of excess free radicals. It also mentions the need for taking external antioxidants in order to protect the body tissues from the effects of free radicals. The paper describes the tests used to measure the antioxidant activity of biologically active substances (ORAC, HORAC, TRAP, CUPRAC, FRAP, Folin-Ciocalto, ABTS (TEAC) and DPPH tests), as well as the methods and essence of those tests.

Keywords: antioxidant, free radical, oxidative stress, ORAC, HORAC, TRAP, CUPRAC, FRAP, Folin-Ciocalteu, ABTS (TEAC) and DPPH tests

DOI: <https://doi.org/10.28942/atu.j.v5i1y2025.113>

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF THE ANTICANCER EFFECTS OF TAXIFOLIN

¹Babayeva M.Y., ²Huseynova G.A., ²Kazimova A.U., ²Yagubov K.M.¹Azerbaijan Medical University, Department of Internal Medicine 2²Department of Pharmacology, Baku, AzerbaijanE-mail: afaq_kazimova@list.ru

Abstract

The article provides information about taxifolin, which plays an important role in the treatment and prevention of various diseases, including cancer. Many studies have been conducted on taxifolin, and numerous pharmacological properties have been discovered, including anticancer activity. Taxifolin is a potent flavonoid with therapeutic potential in the treatment of diseases, especially inflammation associated with cancer. This article talks about various studies that prove the anticarcinogenic effect of taxifolin: in breast cancer, colon cancer, prostate cancer, skin cancer, etc. Taxifolin treatment prevents cancer progression, metastasis, relapse, and stimulates apoptosis.

Key words: taxifolin, flavonoid, anticarcinogenic effect, treatment

In recent years, new bioactive compounds derived from plants have been identified that play an important role in the treatment and/or prevention of various diseases, including cancer [1]. Flavonoids, which are among the biologically active compounds, have been found to be beneficial to human health. Flavonoids are hydroxylated phenolic compounds containing benzo- γ -pyrone ring in their structure [2]. Natural bioactive compounds, especially flavonoids, have significant effects in the treatment of carcinoma.

They exhibit strong antioxidant activity and neutralize the action of free radicals and chelate metal ions due to the presence of hydroxyl groups [3]. Taxifolin, a flavonoid, has attracted attention for its wide pharmacological effects as well as its anticancer activities such as preventing angiogenesis, reactive oxidative species (ROS) and cell cycle regulators and inducing apoptosis [4,5].

In one study, the effect of taxifolin against breast cancer was assessed by interrupting the lipid and carbohydrate metabolism induced by

carcinogens. The study found that taxifolin corrected the altered metabolism and prevented uncontrolled cell proliferation by interacting with LXR (Liver X receptors) and HMG-CoAR (hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase) [10]. Taxifolin plays a vital role in reducing the proliferation, migration and invasion of cancer cells in aggressive breast carcinoma, which was assessed by *in vivo* and *in vitro* assessment. According to the results obtained from the studies, taxifolin potently inhibited the proliferation and migration of cancer cells in a dose-dependent manner. In addition, it prevented the epithelial-mesenchymal transition process, reduced the expression of mesenchymal markers.

It also reduced the expression of β -catenin protein and mRNA. Inhibits the growth of primary tumors and prevents breast cancer metastasis to the lungs as assessed in a 4T1 xenograft mouse model [11].

Taxifolin has been reported to directly and indirectly inhibit stemness and epithelial-mesenchymal transition in various tumor-related studies. Taxifolin induces modification of various bioactive substances and promotes differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells into osteoblasts [12]. Taxifolin has also been documented to enhance inhibition of NF- κ B signaling pathway associated with osteogenic differentiation. There are various signaling pathways involved in stemness regulation such as Janus family tyrosine kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), Notch, serine/threonine kinase PI3K/AKT (“AK” of the mouse name, and the “T” was for the word “thymoma” describing the cellular source of the retrovirus), SHH(sonic hedgehog activated tumors) and Wnt/ β -catenin pathways [13]. The inhibitory effect of taxifolin was investigated in

colon cancer cell lines and HCT116 (cell line was isolated from the colon of an adult male with colon cancer) xenograft model. Taxifolin appears to have cytotoxicity against colorectal cancer cell lines (HCT-116 and HT-29) in a dose- and time-dependent manner. Administration of taxifolin to colorectal cancer cell lines causes cell growth arrest, changes in G2 phase regulatory molecules, and induction of apoptosis in a dose-dependent manner. Taxifolin reduced β -catenin, AKT, and survivin gene expression and protein expression both *in vitro* and *in vivo* [14]. These data suggest that targeting the β -catenin gene may contribute to the cell cycle changes and cell cycle regulation resulting from taxifolin treatment, thereby reducing the risk of colorectal cancer.

The effect of taxifolin on the expression of major human miRNAs was assessed in two cell lines, Hep G2 and primary human hepatocytes, using the Affymetrix GeneChip™ miRNA 3.0 Array. In this study, the expression of four miRNAs, miR-153, miR-204, miR-211, and miR-377-3p, was downregulated by taxifolin treatment. Interestingly, all of these miRNAs are directly associated with ZEB2 protein expression in various cancer model systems. Moreover, taxifolin treatment causes a dose-dependent increase in ZEB 2 protein expression. Taxifolin also reduces ZEB 2 signaling by inhibiting Akt phosphorylation, which triggers carcinogenesis. This result suggests that taxifolin produces confusing and even contradictory results due to its non-specific effects on the cell [15].

The effects of taxifolin plus andrographolide (Andro), a diterpenoid lactone isolated from the functional plant *Andrographis paniculata*, on prostate cancer were evaluated using DU145 prostate cancer cells. The study demonstrated the effects of Andro on inhibiting prostate cancer cell proliferation via mitotic arrest and inducing the intrinsic apoptotic pathway. Co-

administration of taxifolin and Andro, by cleaving poly (ADP-ribose) polymerase and caspase-7 and -9, significantly enhanced the antiproliferative effect by enhancing mitotic arrest and apoptosis. Taxifolin plus andro also enhanced microtubule polymerization in vitro to form twisted and elongated spindles in cancer cells, ultimately leading to mitotic arrest. Depletion of MAD2, a component of the spindle assembly checkpoint (SAC), ameliorates mitotic block, leading to SAC activation, resulting in mitotic arrest. Overall, it has been suggested that combination therapy with taxifolin and andrographolide may activate SAC and thus disrupt microtubule dynamics [16].

Taxifolin was found to be a potential androgen biosynthesis blocking agent. Taxifolin significantly reduced basal, LH-stimulated, 8BR-stimulated, pregnenolone-mediated and progesterone-mediated androgen production by Leydig cells. Taxifolin also inhibited the activities of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase and 17α -hydroxylase/ $17, 20$ -lyase enzymes in rat and human testes. These results indicate that taxifolin is a potential competitive inhibitor of these two enzymes, which may play an important role in the treatment of prostate cancer [17]. The anticancer effect of taxifolin against osteosarcoma was evaluated in human osteosarcoma cancer cell lines U2OS and Saos-2. Taxifolin treatment caused a dose-dependent antiproliferative effect by reducing the colony-forming efficiency. Tumor growth was significantly inhibited by taxifolin administration to U2OS xenograft-bearing nude mice. Taxifolin also promoted G1 cell cycle arrest and apoptosis induction in U2OS Saos-2 cell lines. Taxifolin treatment also increased the levels of serine/threonine kinase 1 (AKT), phosphorylated (p-Ser473) AKT, avian myelocytomatosis viral oncogene homolog v-myc (c-myc) and S-phase kinase-associated protein 2 (SKP-2) and significantly decreased

their expression levels. These results demonstrated that taxifolin impairs cell migration and invasion, which is largely associated with the reduction of SKP-2 overexpression, representing a potential competitor in the treatment of osteosarcoma [18].

It has also been reported that one of the anticancer effects of taxifolin is the prevention of skin cancer. In an *in silico* study, EGFR, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), and Src were reported to be highly potential targets for taxifolin. In the study, taxifolin was shown to bind to EGFR and PI3-K through the ATP binding pocket and inhibit their kinase activity. Taxifolin was also associated with the suppression of UVB-induced EGFR and Akt activation and inhibited the downstream signaling cascade in JB6 P+ mouse skin epidermal cells. Taxifolin also attenuated UVB-induced COX-2 and prostaglandin E2 (PGE2) expression and inhibited EGFR-induced cellular transformation. Topical application of taxifolin suppressed the incidence, volume, and multiplicity of tumors in a mouse model, demonstrating the chemopreventive activity of taxifolin against UV-induced skin cancer by targeting EGFR and PI3K.[19] The anticancer activity of taxifolin against cicatricial cell carcinoma was evaluated, and taxifolin was shown to effectively inhibit the progression of cicatricial cell carcinoma through apoptosis and cell cycle arrest. Taxifolin also suppressed cicatricial cell carcinoma invasion by downregulating the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) MMP-2 and MMP-9. Taxifolin was found to inhibit the growth of cicatricial cell carcinoma by inducing apoptosis and cell cycle arrest, and suppressing cell invasion [20].

The study evaluated the effect of taxifolin on human P-gp activity. The transporter inhibition activity was assessed in human P-gp stable

expression cells (ABCB1/Flp-InTM-293) together with the MDR reversal activity of taxifolin in human cervical carcinoma HeLa S3 cell line. The result of the study showed that ABCB1 expression was decreased dose-dependently by taxifolin treatment. Taxifolin also inhibited P-gp activity through non-competitive inhibition of rhodamine 123 and doxorubicin efflux, demonstrating significant resensitization of MDR cells to chemotherapeutic agents [21]. These results demonstrated that taxifolin as a P-gp modulator can be used as a synergistic treatment for multidrug-resistant cancers. The primary anticancer activity of taxifolin is related to the regulation of β -catenin and PI3K pathway, which modulates a number of cancer conditions. Taxifolin was found to primarily bind to two specific molecular targets in the cancer microenvironment, PI3K and EGFR, and regulate a number of signaling pathways and the expression of various proteins [19]. After analyzing all the above-mentioned data, taxifolin was found to play the most important role in the regulation and occurrence of EMT-Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in various cancer models. Stem cells and EMT are mainly regulated by β -catenin and PI3K pathway, which causes the overexpression of stem cell markers such as SOX2 and OCT 4, as well as mesenchymal cell markers (N-cadherin and vimentin) [13, 22].

Activation of the PI3K/AKT pathway and accumulation of β -catenin in tumors have been shown to be associated with mutational inactivation of the p53 tumor suppressor, which often impairs cancer cell apoptosis [23, 24]. Furthermore, there is a cross-talk between Wnt and EGFR signaling in cancer; it has been suggested that Wnt ligands can activate EGFR signaling, whereas EGFR can activate β -catenin via the receptor tyrosine kinase-PI3K/Akt pathway; EGFR has been shown to form a complex with β -catenin and increase cancer cell invasion and metastasis [25]. Taxifolin

treatment results in inhibition of the expression of these proteins, preventing cancer progression, metastasis, cancer recurrence and promoting apoptosis. Moreover, regulation of these signaling pathways results in alteration of various other protein molecules involved in cancer development and progression in various tissues such as SKP2, LXR, survivin, ZEB2, c-Myc and others. Furthermore, chemotherapeutic activity of taxifolin is also associated with re-sensitization of resistant cancer cells by inactivating P-gp and inhibiting drug efflux from cancer cells. Taxifolin treatment results in inhibition of expression of these proteins, preventing cancer progression, metastasis, cancer recurrence and stimulating apoptosis. Moreover, regulation of these signaling pathways results in alteration of various other protein molecules involved in cancer development and progression in various tissues such as SKP2, LXR, survivin, ZEB2, c-Myc and others. In addition, the chemotherapeutic activity of taxifolin is also associated with re-sensitization of resistant cancer cells by inactivating P-gp and inhibiting drug efflux from cancer cells.

By acting as an EGFR PI3K receptor antagonist, taxifolin exhibits a variety of chemotherapeutic activities including antiproliferative, antiangiogenic, stem cell, and EMT regulation in various cancer model systems. Taxifolin also acts through the ARE formation process to regulate gene expression and exhibit excellent chemopreventive activity. Due to the low solubility of taxifolin (0.1% at room temperature), it is very difficult to absorb and metabolize in the body, which significantly limits its bioavailability and efficacy [26-28].

Taxifolin has also been shown to have limited ability to cross the blood-brain barrier (BBB), which limits its efficacy against intracerebral amyloid- β aggregation [29]. To enhance the bioavailability, solubility, and permeability of

taxifolin, micronization technology should be used to produce microscopic and homogeneous amorphous taxifolin nanoparticles [30]. Taxifolin is a potent flavonoid with therapeutic potential in the treatment of diseases, especially cancer-related inflammation. Flavonoids, plant-derived substances, are highly effective with fewer side effects than synthetic molecules in the treatment of various diseases, including cancer, making these chemicals popular among medicinal agents. Moreover, since they are widely available, acceptable, affordable, and safe for frequent use, these phytochemicals can be used as adjunctive therapies to prevent human cancer and slow down its progression.

Taxifolin has been extensively studied and has been found to have numerous pharmacological properties, including anticancer activity. Taxifolin's widespread biological activity has led to its being used in a variety of markets, from dietary supplements to chemotherapeutic drugs. A series of human studies on taxifolin's activity under various physiological conditions confirms its non-toxicity and excellent biological activity.

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, təhlili 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 rol 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 şifahi 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.

REFERENCES

1. Ahmadi A, Shadboorestan A, Nabavi S, Setzer W, Nabavi S. The role of hesperidin in cell signal transduction pathway for the prevention or treatment of cancer. *Current medicinal chemistry*. 2015;22(30):3462-71.
2. Mahomoodally MF, Gurib-Fakim A, Subratty AH. Antimicrobial activities and phytochemical profiles of endemic medicinal plants of Mauritius. *Pharmaceutical biology*. 2005;43(3):237-42.
3. Kumar S, Pandey AK. Phenolic content, reducing power and membrane protective activities of *Solanum xanthocarpum* root extracts. *Vegetos*. 2013;26(1):301-7.
4. Sunil C, Xu B. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin). *Phytochemistry*. 2019;166:112066.
5. Asmi KS, Lakshmi T, Balusamy SR, Parameswari R. Therapeutic aspects of taxifolin—an update. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 2017;7(3-2017):187-9.
6. Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *The Journal of nutrition*. 2003;133(10):3248S-54S.
7. Wang X, Xia H, Xing F, Deng G, Shen Q, Zeng S. A highly sensitive and robust UPLC–MS with electrospray ionization method for quantitation of taxifolin in rat plasma. *Journal of Chromatography B*. 2009;877(18-19):1778-86.
8. Seredin S, Zherdev V, Kolyvanov G, Litvin A, Sariev A, Kravtsova O. Preclinical investigation of pharmacokinetics of Dihydroquercetin. Report SU NII, Moscow. 2007.
9. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies, Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, et al. Statement on the safety of taxifolin-rich extract from Dahurian Larch (*Larix gmelinii*). *EFSA Journal*. 2017;15(11):e05059.
10. Haque MW, Bose P, Siddique MUM, Sunita P, Lapenna A, Pattanayak SP. Taxifolin binds with LXR (α & β) to attenuate DMBA-induced mammary carcinogenesis through mTOR/Maf-1/PTEN pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;105:27-36.
11. Li J, Hu L, Zhou T, Gong X, Jiang R, Li H, et al. Taxifolin inhibits breast cancer cells proliferation, migration and invasion by promoting mesenchymal to epithelial transition via β -catenin signalling. *Life sciences*. 2019;232:116617.
12. Cordoba A, Satué M, Gómez-Florit M, Hierro-Oliva M, Petzold C, Lyngstadaas SP, et al. Flavonoid-modified surfaces: multifunctional bioactive biomaterials with osteopromotive, anti-inflammatory, and anti-fibrotic potential. *Advanced Healthcare Materials*. 2015;4(4):540-9.
13. Masciale V, Grisendi G, Banchelli F, D'Amico R, Maiorana A, Sighinolfi P, et al. Correlating tumor-infiltrating lymphocytes and lung cancer stem cells: a cross-sectional study. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(22).
14. Razak S, Afsar T, Ullah A, Almajwal A, Alkholief M, Alshamsan A, et al. Taxifolin, a natural flavonoid interacts with cell cycle regulators causes cell cycle arrest and causes tumor regression by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway. *BMC cancer*. 2018;18:1-18.
15. Dostal Z, Sebera M, Srovnal J, Staffova K, Modriansky M. Dual effect of taxifolin on ZEB2 cancer signaling in HepG2 cells. *Molecules*. 2021;26(5):1476.
16. Zhang ZR, Al Zaharna M, Wong MM-K, Chiu S-K, Cheung H-Y. Taxifolin enhances andrographolide-induced mitotic arrest and apoptosis in human prostate cancer cells via spindle assembly checkpoint activation. *PLoS One*. 2013;8(1):e54577.
17. Ge F, Tian E, Wang L, Li X, Zhu Q, Wang Y, et al. Taxifolin suppresses rat and human testicular androgen biosynthetic enzymes. *Fitoterapia*. 2018;125:258-65.
18. Chen X, Gu N, Xue C, Li BR. Plant flavonoid taxifolin inhibits the growth, migration and invasion of human osteosarcoma cells. *Molecular medicine reports*. 2018;17(2):3239-45.
19. Oi N, Chen H, Ok Kim M, Lubet RA, Bode AM, Dong Z. Taxifolin suppresses UV-induced skin carcinogenesis by targeting EGFR and PI3K. *Cancer prevention research*. 2012;5(9):1103-14.
20. Zhou W, Liu Z, Wang M, Chen D, Zhou L, Guo L. Taxifolin inhibits the development of scar cell carcinoma by inducing apoptosis, cell cycle arrest, and suppression of PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Buon*. 2019;24:853-8.
21. Chen H-J, Chung Y-L, Li C-Y, Chang Y-T, Wang CC, Lee H-Y, et al. Taxifolin resensitizes multidrug resistance cancer cells via uncompetitive inhibition of P-

glycoprotein function. *Molecules*. 2018;23(12):3055.

22. Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease. *Cell*. 2006;127(3):469-80.

23. Yao R, Cooper GM. Requirement for phosphatidylinositol-3 kinase in the prevention of apoptosis by nerve growth factor. *Science*. 1995;267(5206):2003-6.

24. Sadot E, Geiger B, Oren M, Ben-Ze'ev A. Down-regulation of β -catenin by activated p53. *Molecular and cellular biology*. 2001;21(20):6768-81.

25. Hu T, Li C. Convergence between Wnt- β -catenin and EGFR signaling in cancer. *Molecular cancer*. 2010;9:1-7.

26. Radaeva I, Shulkina S, Kalugin V, editors. Development of a perspective trend for the production of parapharmaceutical products with dihydroquercetin. Proceedings from the International Conference, Scientific and Practical Aspects in the Improvement of Quality of Products for Children and Gerodietetic Nutrition, Moscow: the Russian Federation; 1997.

27. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Miroshnyk I, Mirza S, Urakova IN, Hirsjärvi S, et al. Nanodispersions of taxifolin: Impact of solid-state properties on dissolution behavior. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;377(1-2):148-52.

28. Zinchenko V, Kim YA, Tarakhovskii YS, Bronnikov G.

Biological activity of water-soluble nanostructures of dihydroquercetin with cyclodextrins. *Biophysics*. 2011;56:418-22.

29. Saito S, Yamamoto Y, Maki T, Hattori Y, Ito H, Mizuno K, et al. Taxifolin inhibits amyloid- β oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. *Acta neuropathologica communications*. 2017;5:1-16.

30. Zu Y, Wu W, Zhao X, Li Y, Wang W, Zhong C, et al. Enhancement of solubility, antioxidant ability and bioavailability of taxifolin nanoparticles by liquid antisolvent precipitation technique. *International journal of pharmaceutics*. 2014;471(1-2):366-76.

TAXIFOLININ XƏRÇƏNG ƏLEYHİNƏ TƏSİRİNİN FARMAKOLOJİ ASPEKTDƏN ANALIZI

¹Babayeva M.Y., ²Hüseynova G.A., ²Kazımova A.U., ²Yaqubov K.M.

¹ Azərbaycan Tibb Universiteti, Daxili xəstəliklər 2 kafedrası

² Farmakologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: afaq_kazimova@list.ru

Xülasə

Məqalədə müxtəlif xəstəliklərin, o cümlədən xərçəngin müalicəsində və qarşısının alınmasında mühüm rol oynayan taksifolin haqqında məlumat verilir. Taksifolin üzərində çoxlu tədqiqatlar aparılmış və xərçəng əleyhinə fəaliyyət də daxil olmaqla çoxsaylı farmakoloji xüsusiyyətlər aşkar edilmişdir. Taksifolin xəstəliklərin, xüsusən də xərçənglə əlaqəli iltihabın müalicəsində terapevtik potensiala malik güclü təsir göstərən flavonoiddir. Bu məqalədə taksifolinin antikanserogen təsirini sübut edən müxtəlif tədqiqatlardan bəhs edilir: döş xərçəngi, bağırsaq xərçəngi, prostat xərçəngi, dəri xərçəngi və s. Taksifolinlə müalicə xərçəngin inkişafının, metastazın, residivlərin qarşısını alır və apoptozu stimullaşdırır.

Açar sözlər: taksifolin, flavonoid, xərçəng əleyhinə təsir

АНАЛИЗ ПРОТИВОРАКОВОГО ДЕЙСТВИЯ ТАКСИФОЛИНА С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО АСПЕКТА

¹Бабаева М.Я., ²Гусейнова Г.А., ²Казимова А.У., ²Ягубов К.М.

¹ Азербайджанский медицинский университет, кафедра внутренних болезней 2

² Кафедра фармакологии Баку, Азербайджан

E-mail: afaq_kazimova@list.ru

Резюме

В статье дана информация о таксифолине который играет важную роль в лечении и предотвращении различных заболеваний, в том числе и рака. Было проведено множество исследований таксифолина, и были обнаружены многочисленные фармакологические свойства, в том числе и противораковая активность. Таксифолин является мощным флавоноидом с терапевтическим потенциалом при лечении заболеваний, особенно воспалений, связанных с раком. В данной статье говорится о различных исследованиях, которые доказывают антиканцерогенный эффект таксифолина: при раке молочной железы, толстой кишки, простаты, раке кожи и др. Лечение таксифолином предотвращает прогрессирование рака, метастазирование, рецидив и стимулирует апоптоз.

Ключевые слова: таксифолин, флавоноид, противораковый эффект

DOI: <https://doi.org/10.28942/atu.j.v5i1y2025.115>

NORMADA VƏ XOLESTEATOMA OLAN XƏSTƏLƏRDƏ ÜZ KANALININ KÖNDƏLƏN KƏSİK SAHƏSİNİN MÜQAYİSƏSİ

¹Kərimzadə G.E., ¹Mövsümov N.T., ²Panahian V.M.¹Azərbaycan Tibb Universiteti, İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrası²Burun, qulaq, boğaz xəstəlikləri kafedrası, Bakı, AzərbaycanE-mail: kerimzade73@list.ru

Xülasə

Məqsəd normada və xolesteatomalı xəstələrdə üz kanalının köndələn kəsik sahə göstəricilərinin öyrənilməsi olmuşdur.

Tədqiqat işinə gicgah sümüyü, üz sinirinin patologiyaları, habelə sümüklərdə və beyində hər hansı yerdəyişmə ilə həcmli proseslər diaqnozu qoyulmamış 133, həmçinin xolesteatomadan əməliyyat olunan xəstələrin 75 tomoqramları daxil edilmişdir. Xəstələrin tomoqramları Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-Cərrahiyyə Klinikasının Şüa diaqnostikası və terapiya kafedrasının və radioloji şöbəsinin arxivindən götürülmüşdür. Material yaş qrupları üzrə bölünmüşdür. Tədqiqat 128 kəsikli "TOSHIBA" kompüter tomoqrafiyası skanerində aparılmışdır. Ölçmələr həm kompüterdə, həm də noutbukda istifadə üçün uyğunlaşdırılmış RadiAnt DICOM Viewer proqramından istifadə etməklə aparılmışdır.

Tədqiqat işinin nəticələrinə görə, normada üz kanalının köndələn kəsiyinin göstəriciləri I (sağda $1,83 \pm 0,23 \text{ mm}^2$; solda $1,69 \pm 0,19 \text{ mm}^2$), III (sağda $1,72 \pm 0,22 \text{ mm}^2$; solda $1,98 \pm 0,12 \text{ mm}^2$) və IV (sağda $1,93 \pm 0,12 \text{ mm}^2$; solda $1,98 \pm 0,12 \text{ mm}^2$) yaş qruplarında yüksək olmuşdur. Üz kanalının köndələn kəsiyi VI yaş qrupunda ən aşağı göstəricilərə malikdir (sağda $1,32 \pm 0,03 \text{ mm}^2$; solda $1,37 \pm 0,05 \text{ mm}^2$). Xoleosteotomiya olan xəstələrdə üz kanalının köndələn kəsik sahəsinin ölçüləri artaraq, orta hesabla $2,45 \pm 0,18 \text{ mm}^2$ təşkil edir.

Üz kanalının köndələn kəsik sahəsi 36-45 yaşlarında artmağa meyllidir. 61 yaşdan yuxarı insanlarda bu parametrin azalması yəqin ki, bu yaşdan başlayaraq kəllənin və onun sümüklərinin regressiyası ilə izah edilə bilər.

Açar sözlər: üz kanalı, təbil seqmenti, köndələn kəsik sahəsi, ikinci dizin bucağı.

GİRİŞ.

Üz siniri mürəkkəb qıvrım gedişə malik və çox hissəsi müxtəlif anatomik strukturlarla sıx təmasda olan otorinolarinqoloqlar üçün vacib kəllə siniridir. Əksər hallarda eyni şəraitdə üz sinirində edilən əməliyyatlar fərqli nəticələrə gətirib çıxarır. Üz sinirinin zədələnməsinə təsir edən amillər arasında üz kanalının vəziyyəti böyük əhəmiyyət kəsb edir [1]. Buna görə də, otorinolarinqoloqlar bu həyati strukturun zədələnməməsi və əməliyyatın təhlükəsizliyini təmin etmək üçün üz kanalının normal anatomiyasına dair dərin biliyə malik olmalıdırlar. Anı üz iflici təkcə üzün görünüşünə təsir etmir, həm də xəstənin həyatının psixoloji aspektlərinə mənfi təsir göstərir [2, 3]. Bu işdə üz kanalının morfometrik məlumatları təqdim edilmişdir, xüsusən də kanalın ikinci dizinə yaxın köndələn kəsik sahəsi öyrənilmişdir. Eyni zamanda kanalın köndələn kəsik göstəriciləri normada və xolesteotomali xəstələrdə müqayisə edilmişdir.

Tədqiqatın məqsədi normada və xolesteotomali xəstələrdə üz kanalının köndələn kəsik sahə göstəricilərini təqdim edilməsidir.

MATERIAL VƏ METODLAR.

Tədqiqat işinə gicgah sümüyü, üz sinirinin patologiyaları, habelə sümüklərdə və beyində hər hansı yerdəyişmə ilə həcmli proseslər diaqnozu qoyulmamış 133, həmçinin xolesteatomadan əməliyyat olunan xəstələrin 75 tomoqramları daxil edilmişdir. Xəstələrin tomoqramları Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-Cərrahiyyə Klinikasının Şua diaqnostikası və terapiya kafedrasının və radioloji şöbəsinin arxivindən götürülmüşdür.

Material yaş qrupları üzrə bölünmüşdür:

I qrup (7-12 yaş), II qrup (13-16 yaş), III qrup (17-21 yaş), IV qrup (22-35 yaş), V qrup (36-60 yaş) və VI qrup (61-74 yaş). Daha sonra, hər qrupda kişi və qadın alt qrupları müəyyən edilmişdir. Tədqiqat 128 kəsikli "TOSHIBA" kompüter tomoqrafiyası skanerində aparılmışdır. Ölçmələr həm kompüterdə, həm də noutbukda istifadə üçün uyğunlaşdırılmış RadiAnt DICOM Viewer proqramından istifadə etməklə aparılmışdır.

Cədvəl. Xolesteotomiyalı xəstələrdə tədqiqat materialının paylanması

Yaş qrupları	Cinsə görə sayı		Cəmi	
	Kişi	qadın		
I qrup (6-12 лет)	2	4	6	8 %
II qrup (13-16 лет)	3	2	5	6,67%
III qrup (17-21 лет)	2	2	4	5,33%
IV qrup (22-35лет)	7	8	15	20 %

V qrup (36-60 лет)	16	17	33	44 %
VI qrup (61-74 лет)	5	7	12	16 %

TƏDQİQAT NƏTİCƏLƏRİ.

Tədqiqat işinin nəticələrinə görə, normada üz kanalının köndələn kəsiyinin göstəriciləri I (sağda $1,83 \pm 0,23 \text{ mm}^2$; solda $1,69 \pm 0,19 \text{ mm}^2$), III (sağda $1,72 \pm 0,22 \text{ mm}^2$; solda $1,98 \pm 0,12 \text{ mm}^2$) və IV (sağda $1,93 \pm 0,12 \text{ mm}^2$; solda $1,98 \pm 0,12 \text{ mm}^2$) yaş qruplarında yüksək olmuşdur. Üz kanalının köndələn kəsiyi VI yaş qrupunda ən aşağı göstəricilərə malikdir (sağda $1,32 \pm 0,03 \text{ mm}^2$; solda $1,37 \pm 0,05 \text{ mm}^2$). Eyni zamanda F-Fisher testinə görə yaş qruplarının göstəriciləri arasındakı fərq sağda

0,033; H-Kruskal-Vallisə görə 0,009 təşkil edir.

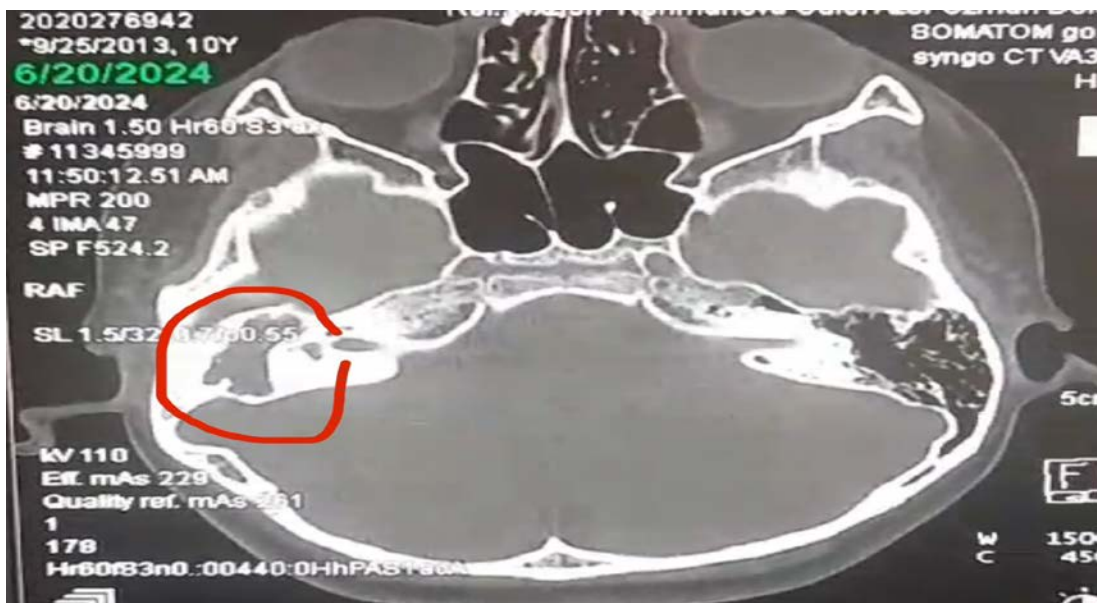
Cədvəldən göründüyü kimi, xolesteotoma ilə bağlı əməliyyat olunan xəstələrin daha çox sayı IV və V yaş qruplarındadır (20% və 44%). Xoleosteotomiya olan xəstələrdə üz kanalının köndələn kəsik sahəsinin ölçüləri artaraq, orta hesabla $2,45 \pm 0,18 \text{ mm}^2$ təşkil edir (şək.1,2,3). Təsirə məruz qalmayan tərəfdə isə kanalın köndələn kəsik sahəsinin göstəriciləri $1,83 \pm 0,23 \text{ mm}^2$ təşkil etmişdir ki, bu da bizim normativ dəyərlərimizlə üst-üstə düşür. Bu göstəriciləri hər iki tərəfdən müqayisə etdikdə, təsirə məruz qalan tərəfin köndələn kəsik sahəsinin ölçülərində 1,34 dəfə artım qeydə alınıb ki, bu da 74,7% təşkil etmişdir.



Şək.1 Sağ tərəfli xolesteatoma olan 15 yaşlı oğlanın kompüter tomoqramması

Bu məlumatlar digər müəlliflərin [4,5,6] belə bir fikrini təsdiqləyir ki, üz kanalının təbil segmentinin köndələn kəsik sahəsinin göstəricilərinin artması təbil damının çox nazik olmasının nəticəsidir ki, buna görə də xolesteatoma kimi həcmli proseslər asanlıqla

üz kanalının divergensiyasına səbəb ola bilər. Tədqiqat işində xolesteatoma olan xəstələrdə üz kanalının ikinci dizinin bucağı ilə kanalın divergensiyası arasındakı əlaqəyə diqqət yetirilmişdir.



Şək.2 Anadangəlmə xolesteatoma olan 10 yaşlı uşağın kompüter tomoqramması

Gicgah sümüyünün sagittal proyeksiyalarında üz kanalının ikinci dizinin bucaq dəyərləri qiymətləndirilmişdir. Üz kanalının İkinci dizinin bucağı normada nəticələrimizə görə, aşağıdakı göstəricilərə malikdir: bu bucağın minimum göstəricisi 120.4° (VI yaş qrupunda), maksimum göstəricisi 165.9° (I qrupunda)

təşkil etmişdir. Eyni zamanda, bu parametrin orta göstəriciləri heç bir fərqli xüsusiyyətlərə malik deyildir. Xolesteatomalı xəstələrdə ikinci dizin bucağının artması üz kanalının mastoid seqmentinin məməyabənzər çıxıntının arxaya yerdəyişməsi ilə əlaqədardır.



Şək.3 Xolesteatoma olan 18 yaşlı xəstənin sagittal proyeksiyasında kompüter tomoqrafiyası

MÜZAKİRƏ.

Beləliklə, yuxarıda qeyd olunanların təhlili və əldə edilmiş məlumatların müxtəlif tədqiqatçıların [7] nəticələri göstərdi ki, təbil seqmenti üz kanalının divergensiyasının ən çox görülən sahəsi (81%) olmuşdur.

Kozerska və digərləri [8] öz tədqiqatlarında qeyd etmişlər ki, üz kanalının divergensiyası əksər hallarda (66,7%) həm uşaqlarda, həm də böyüklərdə təbil seqmentinin aşağı divarında rast gəlinmişdir. Üz kanalının divergensiyasının ən çox rast gəlinən forması elliptik idi (uşaqlarda 66,7%; böyüklərdə 50%). Bundan əlavə, uşaqlarda lentvari və trapesiyabənzər forması müşahidə edilmişdir. Üz kanalının divergensiyasının uzunluğu 0,5 ilə 1,4 mm arasında dəyişir (uşaqlarda 50%; böyüklərdə 75%). Üz kanalının təbil seqmentində hər hansı bir uyğunsuzluğun ölçüsünü və yerini bilmək bu bölgənin cərrahi əhəmiyyətinə görə zəruridir. İşita və başqaları [9] uşaq xəstələrinin tomoqrammalarını təhlil edərək belə nəticəyə gəliblər ki, labirint seqmentinin divergensiyası yaşla əhəmiyyətli dərəcədə azalır. Eyni zamanda, üz siniri kanalında ikinci dizin diametrində və bucağında dəyişikliklər, eləcə də digər displaziyalar fərdi xüsusiyyətlərə malikdir.

Tədqiqatımızın nəticələri göstərdi ki, üz kanalının köndələn kəsik sahəsinin ən yüksək göstəriciləri I, III və IV yaş qruplarında, ən kiçik isə VI yaş qrupunda müşahidə olunmuşdur. Qeyri-parametrik metodlardan istifadə etməklə statistik təhlil nəticəsində məlum olunmuşdur ki, əhəmiyyətli fərq sağ tərəfdə müşahidə edilmişdir. Maraqlı doğuran odur ki, kişilər və qadınlar arasında müqayisəli təhlili qadınlarda ikinci dizə yaxın olan təbil seqmentinin köndələn kəsik sahəsinin göstəricisi əsasən solda əhəmiyyətli fərq dürüstlüyünə malikdir. 61 yaşdan yuxarı insanlarda köndələn kəsik sahəsinin

göstəricisinin azalması yəqin ki, bu yaşdan başlayaraq kəllənin və onun sümüklərinin ümumi reqressiyası ilə izah edilə bilər.

A. Weglein [10] öz tədqiqatlarında üz kanalının inkişafında postnatal dəyişikliklərin gicgah sümüyünün postnatal inkişafı ilə birbaşa əlaqəli olduğu qənaətinə gəlmişdir. Eyni zamanda müəllif qeyd etmişdir ki, ən əhəmiyyətli dəyişikliklər doğuşdan sonrakı ilk dörd il ərzində baş verir və əsasən kanalın uzunluğu və eni ilə bağlıdır.

Bir sıra müəlliflər [11], üz kanalının morfometriyasını (uzunluğu, eni və bucaqları) 41 xəstədə (20 qadın və 21 kişi) öyrəndikdə, belə bir nəticəyə gəldilər ki, təbil seqmentinin eni bir yaşdan 18 yaşa qədər artmışdır.

Üz kanalının ikinci dizinin bucaq parametrlərini öyrənərək müəyyən edilmişdir ki, minimal göstərici VI yaş qrupunda ($120,4^\circ$) qeyd edilmişdir, I yaş qrupunda isə maksimum dəyərə ($165,9^\circ$) malikdir. İki qrup arasında müqayisəli təhlil həm solda, həm də sağda bu parametrdə əhəmiyyətli fərqlər aşkar etmişdir. Shin KJ və digərləri [12] ikinci dizin bucağının orta hesabla $168,3^\circ$ və $197,0^\circ$ olan iki variantını qeyd etmişlər. Digər müəlliflər [13] öz işlərində qeyd etmişlər ki, üz kanalının ikinci dizinin bucağı 95° - 125° aralığında dəyişir. Müəlliflər üz kanalının yaş və cins xüsusiyyətlərini nəzərə almamışdılar.

Kişi və qadınların ayrı-ayrı yaş qruplarını müqayisə edərkən, əhəmiyyətli fərqlərin qadınlarda müşahidə edildiyi görülmüşdür. Eyni zamanda, həm sağda, həm də solda əsas fərqlər 17 yaşdan yuxarı qruplar müqayisə edilərkən qeyd edilmişdir. Kişilərdə əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilməmişdir.

İkinci dizin artan bucağı təbil seqmentinin daha geniş səthinə səbəb ola bilər və belə insanlarda üz kanalının ikinci bucağı nahiyyəsində kanalın divergensiyası riski artır.

YEKUN.

Üz kanalının köndələn kəsik sahəsi 36-45 yaşlarında artmağa meyllidir. 61 yaşdan yuxarı insanlarda bu parametrin azalması yəqin ki, bu yaşdan başlayaraq köllənin və onun sümüklərinin repressiyası ilə izah edilə bilər.

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, təhlili 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 təşkilatlararaşdırmanın 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 şifahi 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.

- Kim CW, Rho YS, Ahn HY, Oh SJ. Facial canal dehiscence in the initial operation for chronic otitis media without cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx*. 2008 Sep;35(3):353-6. doi: 10.1016/j.anl.2007.09.012. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18242032.
- Fu L, Bundy C, Sadiq SA. Psychological distress in people with disfigurement from facial palsy. *Eye (Lond)*. 2011 Oct; 25(10):1322-6. doi: 10.1038/eye.2011.158. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21720412; PMCID: PMC3194312.
- Van Swearingen JM, Cohn JF, Turnbull J, Mrzai T, Johnson P. Psychological distress: linking impairment with disability in facial neuromotor disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Jun;118(6):790-6. doi: 10.1016/S0194-5998(98)70270-0. PMID: 9627238.
- Tanrivermi Ş Sayit A, Gunbey HP, Sağlam D, Gunbey E, Kardaş Ş, Çelenk Ç. Association between facial nerve second genu angle and facial canal dehiscence in patients with cholesteatoma: evaluation with temporal multidetector computed tomography and surgical findings. *Braz J*

- Otorhinolaryngol. 2019 May-Jun; 85(3):365-370.
5. Magliulo G, Colicchio MG, Appiani MC. Facial nerve dehiscence and cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011 Apr; 120(4):261-7. doi: 10.1177/00034894111200040
8. Erratum in: *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012 Oct; 121(10):663
6. Genc S, Genc MG, Arslan IB, Selcuk A. Coexistence of scutum defect and facial canal dehiscence. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Apr; 271(4):701-5. doi: 10.1007/s00405-013-2479
7. Selesnick S.H., Lynn-Macrae A.G. The incidence of facial nerve dehiscence at surgery for cholesteatoma. *Otol Neurotol.* 2001; 22:129–132.
8. Kozerska M, Skrzat J, Spulber A, Walocha J, Wroński S, Tarasiuk J. Micro-CT study of the dehiscences of the tympanic segment of the facial canal. *Surg Radiol Anat.* 2017 Apr; 39(4):375-382. doi: 10.1007/s00276-016-1744-4.
9. Ishita, Bhagat S, Singla RK, Sharma DK, Yadav V. Intratemporal Facial Nerve Anatomy and its Variations in 30 Cases of Cadaveric Temporal Bones. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Dec; 74(Suppl 3):4183-4188. doi: 10.1007/s12070-021-02909
10. Weglein, A. Postnatal development of the facial canal an investigation based on cadaver dissections and computed tomography/ Medicine Surgical and Radiologic Anatomy. – 2005.
11. Sachin Gupta [et al.]. *Radiol. Res. Pract.* – 2013. - 248039.
12. Shin KJ, Gil YC, Lee JY, Kim JN, Song WC, Koh KS. Three-dimensional study of the facial canal using microcomputed tomography for improved anatomical comprehension. *Anat Rec (Hoboken).* 2014; 297(10):1808-1816. doi:10.1002/ar.22977
13. Onur Celik [et al.]. The role of facial canal diameter in the pathogenesis and grade of Bell's palsy: a study by high resolution computed tomography. *J. Otorhinolaryngology.* - 2016, Vol. 83, P. 261-268.

COMPARISON OF THE CROSS-SECTIONAL AREA OF THE FACIAL CANAL IN NORMAL CONDITIONS AND IN PATIENTS WITH CHOLESTEATOMA

¹Kerimzade G.E., ¹Movsumov N.T., ²Panahian V.M.

¹Azerbaijan Medical University, Department of Human Anatomy and medical terminology

²Department of ear, nose and throat diseases, Baku, Azerbaijan

E-mail: kerimzade73@list.ru

Abstract

The purpose of the research was to study the cross-sectional area of the facial canal in normal conditions and in patients with cholesteatoma.

The study material consisted of 133 tomograms of patients who did not have pathologies of the temporal bone, facial nerve, as well as volumetric processes on the bones and in the brain with any displacements, as well as tomograms of 75 patients who underwent surgery for cholesteatoma. The material was distributed by age groups. The measurements were carried out using the RadiAnt DICOM Viewer program, which is adapted for use on both a computer and a laptop.

According to the results of our study, normally the cross-sectional area indicators were high in I (right 1.83 ± 0.23 ; left 1.69 ± 0.19),

III (right 1.72 ± 0.22 ; left 1.98 ± 0.12) and in IV (right 1.93 ± 0.12 ; left 1.98 ± 0.12) age groups. This indicator had the lowest values in age group VI (right 1.32 ± 0.03 ; left 1.37 ± 0.05). The cross-sectional area in patients with cholesteatoma increases, averaging $2.45 \pm 0.18 \text{ mm}^2$.

The cross-sectional area of the facial canal tends to increase at 36-45 years of age. The decrease in cross-sectional area in people over 61 years of age can probably be explained by the tendency for general regression of the skull and its bones starting at this age.

Key words: facial canal, tympanic segment, cross-sectional area, angle of the second knee.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛОЩАДИ ПОПЕРЕЧНОГО СЕЧЕНИЯ ЛИЦЕВОГО КАНАЛА В НОРМЕ И У ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕСТЕАТОМОЙ

¹Каримзаде Г.Э., ¹Мовсумов Н.Т., ²Панахиан В.М.

¹Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра анатомии человека и медицинской терминологии

²Кафедра болезней уха, горла и носа, Баку, Азербайджан

Резюме

Целью данного исследования является представление показателей площади поперечного сечения лицевого канала в норме и у пациентов с холестеатомой.

В данное исследование было включено 133 томограммы пациентов, у которых не имелись в диагнозе патологии височной кости, лицевого нерва, а также объемных процессов на костях и в головном мозге с какими либо смещениями, а также 75 пациента, перенесших операцию по поводу холестеатомы. Томограммы пациентов были взяты с архива кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии и Радиологического отделения Учебно-Хирургической Клиники Азербайджанского Медицинского университета. Материал был распределен по возрастным группам. Измерения проводились с использованием программы RadiAnt DICOM Viewer, которая адаптирована для использования, как в компьютере, так и в ноутбуке.

Согласно результатам проведенного нами исследования, в норме показатели площади поперечного сечения были высокими в I (справа $1,83 \pm 0,23$; слева $1,69 \pm 0,19$), III (справа $1,72 \pm 0,22$; слева $1,98 \pm 0,12$) и в IV (справа $1,93 \pm 0,12$; слева $1,98 \pm 0,12$) возрастных группах. Наименьшие значения этот показатель имел в VI возрастной группе (справа $1,32 \pm 0,03$; слева $1,37 \pm 0,05$). Площадь поперечного сечения у пациентов с холестеотомой увеличивается, составляя $2,45 \pm 0,18 \text{ мм}^2$.

Площадь поперечного сечения лицевого канала имеет тенденцию к увеличению в возрасте 36-45 лет. Уменьшение площади поперечного сечения у людей старше 61 года, вероятно, можно объяснить тенденцией к общей регрессии черепа и его костей, начинающейся в этом возрасте.

Ключевые слова: лицевой канал, барабанный сегмент, площадь поперечного сечения, угол второго колена.

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuaj.v5i1y2025.114>

EV ÖRDƏKLƏRİNİN ONURĞA BEYNİNİN QİŞA ELEMENTLƏRİNİN HİSTOTOPOQRAFIYASI VƏ QURULUŞ XÜSUSİYYƏTLƏRİ. İŞIQ VƏ ELEKTRON MİKROSKOPİK TƏDQIQAT

¹Qasımov E.K., ¹Hüseynova Ş.Ə., ²Rzayev F.H., ¹Yıldırım L.E.¹Azərbaycan Tibb Universitetinin Sitologiya, Embriologiya və Histologiya kafedrası²Elmi Araşdırmalar Mərkəzinin Elektron Mikroskopiya şöbəsiE-mail: fuad.rzayev@amu.edu.az

Xülasə

İnsan orqanizminin müxtəlif sistem və orqanlarına xas olan əlamətlərin müəyyən olunmasının mühüm istiqamətlərindən biri, müasir metodların köməkliliyi ilə onların filogenezin müxtəlif mərhələlərinə aid onurğalılarda öyrənilməsidir. Tədqiqat işinin məqsədi ev ördəklərinin onurğa beyni qışalarının histoloji və ultrastruktur səviyyələrdə tədqiqidir. Tədqiqat ev ördəklərindən qışalarla birlikdə götürülmüş onurğa beyin ağ maddəsi tikələri üzərində aparılmışdır. Götürülmüş tikələrdən elektron mikroskopiyada qəbul olunmuş protokollar üzrə Araldit-Epon blokları, onlardan isə ultratomda yarım- və ultranazik kəsiklər alınıb müvafiq olaraq işıq və elektron mikroskoplarında baxılaraq şəkilləri çəkilmişdir. Strukturların morfometrik parametrləri təsvirin analizi kompyuter proqramı vasitəsilə müəyyən edilmişdir. Öldə olunan məlumatlar göstərir ki, ev ördəklərində sərt qışanın məməlilərdən kəskin fərqi onların təşkilində uzunluqları mikrometrlərlə, köndələn ölçüləri isə 313,9-989,7 nm (626,0±16,71 nm) olan elastiki liflərin aşkar olunmasıdır. Elastiki liflərin iştirakı ilə formalaşan pəncərəli elastiki zar elementləri arasında müxtəlif istiqamətdə yerləşən kollagen lifi səfhələri yerləşirlər. Sərt qışanın tərkibində hüddudi hüceyrə qatının və subdural boşluğun mövcudluğu ultrastruktur olaraq təzkiş edilmişdir. Onurğa beyni qışalarının dişli bağlarının histotopoqrafiyasına, hüceyrəvi və fibrilyar elementlərin tərkibinə görə onurğa beyninin yumşaq qışasından yox, sərt qışadan başladığı müəyyən edilmişdir. Hörumçəktorunabənzər qışanın hüceyrəvi sədd qatı ilə tor qatı arasında sərhəd leptomeningeal hüceyrələrinin

plazmalemmaları və onların arasında yerləşən bazal səfhanın bir-birinə sıx yerləşmələri nəticəsində formalaşan nazik osmiofil zolaq təşkil edir. Ev ördəklərində sərt qışa və dişli bağların təşkilində pəncərəli elastiki zarla birlikdə sərbəst elastiki liflərin aşkar olunması uçuş zamanı yaranan təziq fərqi və onurğa beynin vəziyyətinin kəskin dəyişməsinin qarşısını ala bilər.

Açar sözlər: *ev ördəyi; onurğa beyni; qışalar; leptomeningeal hüceyrələr; dişli bağlar; pəncərəli elastiki zar; elektron mikroskop.*

GİRİŞ

Sinir sisteminin müqayisəli anatomiyasının müasir metodların köməkliyi ilə tədqiqi beyin və onurğa beyninin strukturlarının funksiyaları, inkişaf və təkamül (adaptasiya) prosesləri haqqında yeni məlumatlar verməklə yanaşı, yalnız insan beyninə məxsus xüsusiyyətlərin aşkar olunmasında mühüm əhəmiyyətə malikdirlər [1, 2].

İstər mərkəzi, istərsə də periferik sinir sisteminin tərkibinə daxil olan demək olar ki, bütün strukturları birləşdirən ümumi cəhətlərdən biri onların quruluşca bir-birlərindən fərqlənən qışa elementləri ilə əhatə olunmalarıdır. Əldə olunan son məlumatlara görə beyin qışaları örtük funksiya ilə yanaşı, beyin-onurğa beyni mayesinin cərəyanında [3, 4], sinir elementlərinin histogenezi və onların normal fəaliyyəti üçün vacib olan interstisial mühitin tərkibinin sabit saxlanılmasında bilavasitə və sintez etdikləri bioloji aktiv maddələrin vasitəsilə iştirakları haqqında lazımi dərəcədə müasir məlumatlar alınmışdır [5, 6, 7]. İnsanın onurğa beynini örtən sərt və hörumçəktorunabənzər qışalarının elektron mikroskopik tədqiqi zamanı ilk dəfə olaraq hörumçəktorunabənzər qışanın xarici sədd və daxili tor qatından təşkil olunduğu qeyd edilmişdir [8]. Sədd qatları, aralarında kollagen liflərinin olmaması, bir-biri ilə sıx yerləşmiş, çoxlu miqdarda sıx əlaqələr vasitəsilə birləşmiş

və tor qatdan fasiləli bazal səfhə ilə ayrılmaları ilə xarakterizə olunurlar.

Mövcud ədəbiyyat materiallarında (istər dünyanın inkişaf etdiyi ölkələrində dərc olunmuş dərslik və monoqrafiyalarda, istərsə

də tədqiqat xarakterli məqalələrdə) baş beyin qışaları səviyyəsində S.Nabeshima və b. (1975) [9], onurğa beyni qışaları səviyyəsində isə F. Vandenabeele və b. (1996) [8] tərəflərindən müəyyən edilmiş sərt qışanın hüddudi hüceyrəvi qatı olduğu bir mənalı olaraq təkrar olunur [10, 11]. İstinad olunan müəlliflər sərt qışanın hüddudi hüceyrəvi qatında yastılaşmış formaya malik, interdigitasiya üsulu ilə bir-birləri ilə birləşən, qatları arasında kollagensiz amorf maddə yerləşən, bazal səfhəsi olmayan, hüceyrəarası əlaqələrin az olması ilə xarakterizə olunan hüceyrə qatı yerləşdiyini qeyd edirlər. Qeyd etmək lazımdır ki, N. Wolf (2002) tədqiqat işində əldə etdiyi nəticələri və mövcud ədəbiyyat məlumatlarını ümumiləşdirərək, beyin qışalarının qatları, onların formalaşmasında iştirak edən hüceyrə tiplərinin tərkibi, hüceyrəarası əlaqələrin növləri, topoqrafik vəziyyətləri və s. xüsusiyyətlərinə görə ev quşları, məməlilər, o cümlədən insanlar arasında nəzərə çarpacaq fərq olmadığını qeyd etmişdir [12]. Ev qazlarında da sərt qışanın formalaşmasında iştirak edən strukturların ümumi quruluş planına və hüceyrə tiplərinə məməlilərlə

müqayisədə nəzərə çarpacaq fərq aşkar edilməmişdir [13]. Onurğa beyninin sərt qışasına aid materiallar içərisində müzakirə olunası strukturlardan biri də onurğa beyninin onurğa kanalının stabilliyinin təmin olunmasında [14] və endoskopik cərrahi əməliyyatlar zamanı orientir rolunu oynayan mühüm əhəmiyyətə malik dişli bağlardır [15]. İnsanlarda dişli bağlar histoloji olaraq tədqiq olunsada [16, 17, 18, 19], quşlarda dişli bağların formalaşmasında iştirak edən strukturlar ultrastruktur səviyyədə tədqiq olunmamışlar.

Göstərilənləri nəzərə alaraq, hazırkı tədqiqat işinin məqsədi ev ördəklərində onurğa beyni qışalarının təşkilində iştirak edən hüceyrəvi və fibrilyar elementlərinin quruluş xüsusiyyətlərinin işıq və transmission elektron mikroskopik səviyyələrdə müəyyən edilməsidir.

qətranlarında blok halına salınmışdır. Bloklardan EM UC7 (Leica, Almaniya) ultratomundan alınmış yarımnazik (1-2µm) kəsiklər metilen abısı, azur II və əsasi füksinlə rənglənərək Primo Star (Zeiss, Almaniya) işıq mikroskopunda lazımi hissələrin şəkilləri EOS D650 (Canon, Yaponiya) rəqəmli fotokamera sistemi ilə çəkilmişdir. Eyni bloklardan alınmış 70-100 nm qalınlıqlı ultranazik kəsiklər əvvəlcə 2%-li uranil-asetat məhlulu, sonra NaOH-ın 0,1N qatılıqlı məhlulunda hazırlanmış 0,2%-li təmiz qurğuşun sitratla rənglənmişdir. Ultranaizik kəsiklər 80-120 kv gərginlik altında JEM-1400 (Joel, Yaponiya) transmission elektron mikroskopunda tədqiq olunaraq elektronogramlar çəkilmişdir.

Tədqiq olunan strukturların morfometrik parametrləri Almaniyannın «Olympus Soft Imaging Solutions GmbH» şirkəti tərəfindən hazırlanmış təsvirin analizi kompyuter proqramı (The TEM imaging platform)

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat 6 baş ev ördəklərindən qışalarla birlikdə götürülmüş onurğa beynin ağ maddəsi tikələri üzərində aparılmışdır. Heyvanlar vivariumda standart şəraitdə saxlanılmışdır (hava temperaturu $22 \pm 2^\circ\text{C}$, limitsiz su və yem istifadəsi). Bütün tədqiqatlar 18.03.1986 tarixli eksperimental və digər elmi məqsədlər üçün istifadə olunan Onurğalı Heyvanların Müdafiəsi Avropa Şurası Konvensiyasına uyğun olaraq aparılmışdır.

Götürülmüş tikələr 24 saat ərzində immersiya üsulu ilə fosfat buferində ($\text{pH}=7,4$) hazırlanmış 2%-li paraformaldehid, 2%-li qlüturaldehid və 0,1%-li pikrin turşusundan ibarət məhlulda fiksasiya edilmişdir. Nümunələr 1%-li osmium turşusu məhlulunda postfiksasiya edildikdən sonra artan dərəcəli etil spirti məhlullarında susuzlaşdırılaraq Araldit-Epon

NƏTİCƏLƏR

Ev ördəklərinin onurğa beyninin qışaları və ağ maddələrinin histotopoqrafiyası şəkil 1A və 1B-də nümayiş etdirilmişdir. Göründüyü kimi sərt qışa (SQ) ilə yumşaq qışa (YQ) arasında zolaq şəklində yerləşən hörümçəktorunabənzər qışanın ətrafında (HBQ) rənglənməmiş hissələrin (ulduzlarla işarə olunublar) olması, ilk baxışdan onların subdural (yuxarıda) və subaraxnoidal (aşağıda) boşluqlara aid olduqları kimi qəbul oluna bilər. Şəkil 1A-da nəzər diqqəti cəlb edən yumşaq qışa elementlərinin onlarla birlikdə damarların onurğa beyninin ön orta yarığına (ÖÖY) daxil olmasıdır. Onurğa beynin ağ maddəsinin (OBAM) təşkilində müxtəlif diametrlili mielinli sinir liflərinin təşkil olunduğu aydın görünür. Subdural boşluq kimi (SDB) təsvir olunan rənglənməmiş sahələrin həqiqətdə hörümçəktorunabənzər qışanın fraqmentasiyası

nəticəsində meydana çıxdığı ultrastruktur olaraq aşkar olunmuşdur. Şəkil 2A-da nümayiş etdirilən elektronogrammada görüldüyü kimi hörümçəktorunabənzər qışanın ox başı ilə göstərilən fragmentinin sərt qışanın daxili qatında yerləşən kollagen lifi dəstələri səviyyəsində qaldığı aydın görünür. Şəkil 2B-də isə görüldüyü kimi yuxarıda təsvir olunan fragmentin sola doğru davamının hörümçəktorunabənzər qışanın tərkibində (ox ucları ilə göstərilib) qaldığı aydın görünür. Beləliklə, subaraxnoidal boşluq kimi (SAB?) təsvir olunan rənglənməmiş sahənin hörümçəktorunabənzər qışanı elektron mikroskopik tədqiqat üçün işlənməsi zamanı meydana çıxan artefakt kimi qəbul etməyə tam əsas verir.

Onurğa beynin sərt qışasının hüceyrəvi və fibrilyar strukturlarının histotopoqrafiyası və ultrastruktur quruluş xüsusiyyətləri şəkil 3-də nümayiş etdirilmişdir. Ulduzla işarə olunmuş artefakt subdural boşluqların sərhədlərində genişlənmiş dənəli endoplazmatik şəbəkə sisternaları yerləşən fibroblastların periferik (şəkil 3A) və mərkəzi hissələrinin (şəkil 3B) yerləşdikləri nümayiş etdirilmişdir. Bu elektronogrammalarda nəzər diqqəti cəlb edən müxtəlif ölçüyə, formaya və gedişə malik elastiki liflərdən təşkil olunmuş pəncərəli elastik zarın (PEZ işarə olunub) yerləşmələridir. Elektronogrammalardan görüldüyü kimi pəncərəli elastiki zarın liflərin arasında dalğavari gedişə malik kollagen lifi səfhələri (KLS) yerləşirlər. Şəkil 3C-də sərt qışa daxilində fibroblast hüceyrəsinin nüvəsi (Fbn) ilə bərabər nüvəciyi yerləşir. Bu elektronogrammada kollagen lifi səfhələri daxilində müxtəlif istiqamətlərdə gedən kollagen liflərin yerləşməsi nəzər diqqəti cəlb edir. Şəkil 3C-də artefakt subdural boşluq (ulduzla işarə olunub) sərt qışanın digər hissələrində də müəyyən edilən fibrositin nüvə (FN) yerləşən mərkəzi və periferik hissələri

əhatə olunmuşdur. Fibrositin böyüdülmüş fragmenti elektronogrammanın yuxarı sol bucağında yerləşmişdir. Görüldüyü kimi fibrositin nüvəsinin periferik hissəsində nisbətən nazik heteroxromatin toplantıları arasında nüvə dəlikləri yerləşir. Ümumiyyətlə, nukleoplazmada üstünlük təşkil edən euxromatin törəmələridir. Fibrositin nüvə ətrafı hissəsində ikincili lizosomlar, dənəli endoplazmatik şəbəkənin elementləri və ayrı-ayrı ribosomlar yerləşir. Qeyd etmək lazımdır ki, əksərən sərt qışa ilə hörümçəktorunabənzər qışanın sədd qatı arasında kollagen lifləri aşkar olunurlar. Şəkil 3Ç-də ulduzla işarə olunmuş boşluqlar sərt qışa elementlərindən əsasən kollagen lifi dəstələri vasitəsilə ayrılır. Belə ki, fibrositin nüvəsi yerləşən mərkəzi hissəsi (FN) və onun periferik hissələri hər iki tərəfdən kollagen lifləri ilə əhatə olunmuşdur. Elektronogramma boyunca fibrositlərin nüvə və periferik hissələrin müxtəlif səviyyədə yerləşdiyini görürük. Digər xarakterik xüsusiyyət pəncərəli elastiki zarın təşkilində iştirak edən böyük ölçüyə malik elastiki liflərin sərt qışanın daxili qatında yerləşməsi aşkar olunmuşdur.

Onurğa beynin dişli bağının beynin sərt qışasından başladığı yeri sonuncunun gedişinin işıq mikroskopik və dişli bağın tərkibində iştirak edən elementlərin elektron mikroskopik görüntüsü şəkil 4-də nümayiş etdirilmişdir. Şəkil 4A-da görüldüyü kimi metilin abısı ilə rənglənən yarım nazik kəsiyin təxminən mərkəzi hissəsindən başlayan dişli bağ sola aşağıya doğru gedərək onurğa beynin yumşaq qışa (YQ) elementlərinə çatır. Aparılan tədqiqatlar bir mənalı göstərir ki, subaraxnoidal bucaq nahiyyəsindən başlayaraq dişli bağ elementləri ancaq hörümçəktorunabənzər qışanın torlu qatının təşkilində iştirak edən leptomeningeal hüceyrələrlə hər tərəfdən əhatə olunurlar. Bunun nəticəsidir ki, dişli bağların təşkilində iştirak edən lifli və hüceyrəvi

strukturlar sol (şəkil 4B) və sağ (şəkil 4C) tərəflərində yerləşən bir və ya iki qat leptomeningeal hücrələr (LMH) vastəsilə SAB cərəyan edən beyin-onurğa beni mayesindən ayrılırlar.

Dişli bağın başlanğıc hissəsində (şəkil 5A) sərt qışada olduğu kimi (bax şəkil 1 və səkil 2) pəncərəli elastiki zarın (PZF) təşkilində iştirak edən elastiki liflərin aralarında kollagen lifi səfhələri (KLS) yerləşirlər. Təsvir olunan elektronogrammada digər diqqəti cəlb edən onun diaqonalı boyu yerləşən elastiki lifin mərkəzi hissəsinin iki şaxəyə bölünməsidir. Dişli bağların gedişi boyu isə elastiki liflərin köndələn kəsikləri aralarında fibrisitlərin mərkəzi və periferik hissələri ilə əhatə olunmuş kollagen lifi dəstələri (KLD) yerləşirlər (şəkil 4B -4C və şəkil 5B). Şəkil 5C-də maraqlısı odur ki, dişli bağın təşkilində iştirak edən şüalı quruluşa malik olan fibrosit sitoplazmasından başlayan çıxıntıların kollagen lifi dəstələrini əhatə etməklə yanaşı elastiki liflərlə də sıx əlaqədə olurlar. İlk baxışda elastiki liflərin kollagen lifləri arasında yerləşdiyi təsəvvürü yaranır. Ancaq təsvir olunan elektronogrammanın miqyasını artıran zaman elastiki liflərin fibrositin mərkəzi hissəsinin (FN) ətrafında, tam əksəriyyətinin isə fibrositlərin çıxıntıları ilə sıx təmas şəklində yerləşdikləri müəyyən edilir.

Qeyd etmək lazımdır ki, istər sərt qışaların özlərinin, istərsə də dişli bağların tərkibində sərbəst şəkildə və ya damarların ətrafında perisitlərlə (P) yanaşı mononuklear hücrələr aşkar olunurlar (şəkil 5C). Göründüyü kimi elektronogrammanın sol aşağı hissəsində yerləşən mononuklear hücrə (MNH) nüvəsində endotel və perisit hücrələri ilə müqayisədə heteroxromatinin miqdarının çox olması, nüvə dəliyi kompleksinin aydın görünməsi, sitoplazmasında sentriolun, müxtəlif sıxlıqlı ribosomların və tək-tək pinositoz qovuquqların olması ilə fərqlənir.

Hörümçəktoruna bənzər qışanın (HTQ) təşkilində iştirak edən leptomeningeal hücrənin və kollagen lifi dəstələrinin histotopoqrafiyası və ultrastruktur quruluş xüsusiyyətləri şəkil 6-da nümayiş etdirilmişdir. Şəkil 6A-da hörümçəktorunabənzər qışanın həm hücrəvi sədd (HQHSQ), həm də tor (HQTQ) qatlarının təşkilində leptomeningeal hücrələrin çıxıntıları ilə (LMHÇ) yanaşı, nüvə yerləşən (LMHN) mərkəzi hissələri aydın görünür. Leptomeningeal hücrələrin nüvə örtüyü ilə əlaqəli hissələrində nazik ölçüyə malik heteroxromatin strukturları yerləşdiyi halda, nukleoplazmanın əsas kütləsində euxromatin strukturları və bəzən nüvəciklər yerləşirlər. HQHSQ başlanğıc hissəsində və HQTQ qatında yerləşən leptomeningeal hücrələrin sitoplazmasında örtüklü, örtüksüz pinositoz qovuquqlar, dənəli endoplazmatik şəbəkə sisternaları, Holci aparatı, tək tək lizosomlar və mitoxondrilər aşkar olunurlar. Ələlxüsus torlu qatın təşkilində iştirak edən hücrələrin sitoplazmalarında sadalanan əlamətlərin olması, onların sintetik aktivliyinin yüksək olduğunu göstərir. Qeyd etmək lazımdır ki, HQHSQ-ı ilə HQTQ-i sərhəddində qonşu hücrələrin plazmolemmaları ilə onların arasında yerləşən bazal səfhə elementlərinin sıx yerləşmələri nəticəsində tünd osmiofil (şəkil 6A və B-də enli oxlarla işarələniblər) struktur formalaşır. Təqdim olunan elektronogrammada nəzər diqqəti cəlb edən hörümçəktorunabənzər qışanın hücrəvi sədd və torlu qatlarının təşkilində iştirak edən leptomeningeal hücrələrin bir-birilərinə söykənən hissələrində incə quruluşa malik desmosomların, kommunikasiyon və sıx əlaqələrin müəyyən edilməsidir.

Şəkil 6B-də nümayiş etdirilən HBQ fraqmentinin fərqli xüsusiyyəti onun ancaq leptomeningeal hücrələrin periferik hissələrindən təşkil olunmasıdır. Göründüyü kimi HQTQ-nın təşkilində iştirak edən

leptomeningeal hamısının köndələn ölçülərinin 100 nm-dən az olmasına baxmayaraq, sitoplazmalarında dənəli endoplazmatik şəbəkələrin, ribosomların və sitoskelet elementlərinin yerləşdikləri müəyyən edilir. Maraqlısı odur ki, HQHSQ-nın ilk qatlarında müxtəlif orqanellərin və sıx yerləşən sitoskelet strukturlarının aşkar olunmasına baxmayaraq səthi qatda yerləşən leptomeningeal hüceyrələrin çıxıntılarının köndələn ölçülərinin azalması ilə yanaşı, sitoplazmalarında orqanellər demək olar ki aşkar olunmur (ox başları ilə işarə olunublar). Bu əlamət digər çoxqatlı epitel örtüklərində olduğu kimi səthi qatda yerləşən hüceyrələrin funksional aktivliyin azalması kimi qiymətləndirmək olar.

Onurğa beynin ağ maddəsi və onun əhatəsində yerləşən yumşaq qısa elementlərinin və hissəvi olaraq HQTQ aid olan strukturların elektron mikroskopik görüntüsü şəkil 7-də nümayiş etdirilib. Qeyd etmək lazımdır ki, hörümçəktorunabənzər qısa ilə yumşaq qısa arasında dəqiq sərhəd təyin etmək mümkün olmur. Yeganə onu qeyd etmək olar ki, onurğa beyni ağ maddəsini xaricdən əhatə edən xarici (hüdudi) qliya zarının təşkilində iştirak edən lifli astrositlərin bazal səfhələrinə (şəkil 7A və C-yə qədər ox başları ilə işarə olunub) söykənən strukturlar yumşaq qışaya aid edilir. Şəkil 7B-də yumşaq qışanın təşkilində iştirak edən leptomeningeal hüceyrələrin çıxıntısında Holci aparatı sisternalarının toplantıları, dənəli endoplazmatik şəbəkənin sisternaları aşkar olunmuşdur. Digər nəzər diqqəti cəlb edən leptomeningeal hüceyrələrin ətrafında və onların çıxıntıları arasında kollagen lifləri ilə yanaşı nisbətən nazik ölçüyə malik elastiki liflər yerləşmişdir. Xarici hüdudi qliya zarının və subpial boşluğun (SPB) ətrafında yerləşən yumşaq qışanın təşkilində iştirak edən leptomeningeal hüceyrələrin periferik çıxıntıları arasında sıx əlaqələrə məxsus bitişmə nöqtələrinin və kommunikasiyon

əlaqələrə xas quruluş aşkar olunmuşdur (şəkil 7C). Şəkil 7Ç-də tərkibində ara filamentlər (AF-la işarə olunub) aşkar olunan üçqat lifli astrosit ayaqcıqlarından formalaşan XHQZ-n ətrafında yumşaq qışanın sıx yerləşən leptomeningeal hüceyrələrinin çıxıntıları və kollagen lifli dəstələrindən təşkil olunması görsənir.

MÜZAKİRƏ

Ədəbiyyat icmalında qeyd olunduğu kimi beyin qışaları səviyyəsində bioloji mayelərin cərəyanında iştirak edə bilən sərbəst subaraxnoidal boşluğun olduğu göstərilir. Bizim kafedrada aparılan histoloji və ultrastruktur tədqiqatlar məməlilərdə (o cümlədən insanda) baş beyin qışalarında sərbəst subaraxnoidal boşluğun mövcud olmadığı həmişə qeyd edilmişdir. Hal-hazırkı tədqiqat işində ev ördəklərinin baş beyin qışaları səviyyəsində istər histoloji, istərsə də ultrastruktur səviyyədə rənglənməmiş sahələrin olduğu bir daha öz təsdiqini tapmışdır.

Qeyd olunanlara baxmayaraq, hələ də beyin qışalarının təşkilində iştirak edən strukturların qarşılıqlı əlaqələri, ultrastruktur quruluş xüsusiyyətləri və müəyyən funksiyaların yerinə yetirilməsindəki rolları haqqında fikir ayrılıqları qalmaqda davam edir. Baş və onurğa beyninin sərt qışası tərkibində müxtəlif funksional aktivliyə malik fibrositlər və mononuklear hüceyrələrlə yanaşı, ultrastruktur olaraq nüvə-sitoplazma münasibətləri yüksək olan, periferik lokalizasiyaya malik heteroxromatin strukturlarının üstünlük təşkil etməsi və sitoplazmasında orqanellərin sayının kəskin azlığı ilə fərqlənən hüceyrələr də müəyyən edilmişdir. Müvafiq ultrastrukturlara malik hüceyrələrin immunhistokimyəvi olaraq nestin, Sox2, doublecortin, vimentin aktivliyi olan, *in vitro* və transplantasiyadan sonra *in vivo* sinir hüceyrələri istiqamətində differensasiya etmə imkanlarına malik sələf

hüceyrələri olduqları müəyyən edilmişdir [20, 21].

Bununla birlikdə, istər tədqiq olunan məməlilərdə, istərsə də quşlarda baş beyin və onurğa beyninin sərt qışaları ilə hörümçəktorunabənzər qısa elementləri arasında fasiləsiz hüceyrə qatının olması bizim tərəfimizdən təsdiq olunmamışdır.

Tədqiqat obyektlərinin hamısında histoloji, immunhistokimyəvi və elektron mikroskopik olaraq sərt və hörümçəktorunabənzər qısa elementləri arasında bioloji mayələrin cərəyanında iştirak edə biləcək subdural boşluğun mövcudluğu təkzib edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, bəzi alimlər tərəfindən epidural boşluqlar kimi subdural boşluqların da ancaq patoloji proseslər zamanı meydana çıxması fikirləri ilə tam razılaşmaq olar [22, 23]. Nəzarət qrupunda sərt qısa ilə hörümçəktorunabənzər qısa elementləri arasında struktur elementləri aşkar olunmayan rənglənməmiş sahələrin qeyd edilməsi preparatların parafin və araldit-epon bloklarının hazırlanması zamanı subaraxnoidal boşluqda cərəyan edən beyin-onurğa beyni mayesinin dehidritasiyası nəticəsində meydana çıxan artefaktdır.

Tədqiq olunmuş məməlilərlə müqayisədə [8] ev quşlarında onurğa beynini əhatə edən sərt qışanın fibrilyar quruluşa malik strukturların tərkibləri və morfometrik göstəriciləri nəzərə cəpacaq dərəcədə fərqlənilir. Belə ki, istər ev ördəklərinin, istərsə də ev qazlarının onurğa beynlərini əhatə edən sərt qışanın təşkilində boylama ölçüləri mkm-lərlə ölçülən, diametrləri orta hesabla 313,9-989,7 nm ($626,0 \pm 16,71$ nm) olan elastiki liflər yerləşirlər. Təsvir olunan sərt qışaların köndələn kəsiklərində müxtəlif ölçülü elastiki liflər qatı kollagen liflərindən təşkil olunmuş qatlarla əhatə olunaraq, aortanın orta qışasının təşkilində iştirak edən, pəncərəli elastiki zarlara bənzər struktur formalaşıdırırlar. Ancaq

quşların onurğa beyninin sərt qışası tərkibində pəncərəli elastiki zarın formalaşması, onların potensial olaraq quşların uçmaları zamanı onurğa kanalında onurğa beyninə aid strukturların topoqrafik vəziyyətlərinin təsbit olunmasında (sabit saxlanılmasında) mühüm əhəmiyyətə malik olmalarını söyləməyə əsas verir.

Əldə olunmuş məlumatlar bir mənalı göstərir ki, sərt qışanın hüdudi hüceyrəvi qatına aid edilən hüceyrələrin hörümçəktorunabənzər qışanın sədd qatının leptomeningeal hüceyrələri və bir-birləri ilə sıx təmasda olmaları, kommunikasiya, desmosomal, ələlxusus, araxnoidal səddin morfoloji göstəricisi olan sıx əlaqələrlə [24] birləşməsi onların da sədd qatının tərkib hissəsi olduğunu göstərir. İlk qatından başlayaraq sitoskelet elementlərinin kəskin sıxlaşması, nüvənin təşkilində iştirak edən xromatin strukturlarının kondensasiyası, səthi qat hüceyrələrində nüvənin ümumiyyətlə aşkar olunmaması, orqanellərdən cəmi tək-tək ribosomların və daraqların destruksiya vəziyyətində olan mitoxondrilərin olması epitelial quruluşa malik gedən buynuzlaşma prosesinin əlaməti kimi qəbul edilməlidir. Təsvir olunan quruluşa malik hüceyrələr ağ siçovulların və ev quşlarının sərt qışaları tərkibində aşkar edilmirlər.

Mövcud ədəbiyyat materiallarında daimi olaraq müzakirə olunan məsələlər içərisində mərkəzi və periferik sinir sistemlərinə aid qısa elementlərinin müvafiq olaraq beyin-onurğa beyni və endonevral mayələrinin cərəyanında iştirakları həmişə, elə indi də tədqiqatçıların diqqət mərkəzindədir. Məsələnin tarixinə varmadan qeyd etməliyik ki, beyin-onurğa beyni mayesinin cərəyanına həsr olunmuş sonuncu elmi tədqiqat işlərindən birinə müraciət etməyi lazım bilmişik. Bir qrup İsveçrəli alimlər [25] xəlbir sümüyünün üfqi (xəlbir) səthəsi səviyyəsində qoxu siniri lifi

dəstələrinin, beyin qışalarının və limfa damarlarının qarşılıqlı əlaqələrini tədqiq etmişlər. Məlliflər xəlbir səfhə dəlikləri səviyyəsində hörümçəktorunabənzər qışanın sədd qatında fasilələrin olduğunu aşkar etmişlər. Bu isə qoxu siniri dəstələrinin xəlbir sümüyü dəliyindən keçən zaman sədd rolunu oynayan qışa elementləri ilə örtülmürlər. Nəticədə subaraxnoidal boşluqda yerləşən beyin-onurğa beyni mayesi qoxu siniri dəstələri ilə birlikdə burun boşluğunun qoxu nahiyyəsinin selikalti qışasının xüsusis səfhəsində yerləşən limfa kapilyarlarına daxil olurlar.

Əldə olunan məlumatlar bir mənalı göstərir ki, tamamilə oxşar vəziyyət onurğa beyninin dişli bağları səviyyədə müşahidə olunur. Belə ki, dişli bağların onurğa beynin sərt qışasından başladığı səviyyələrdə hörümçəktorunabənzər qışanın sədd qatına aid strukturları aşkar olunmur. Dişli bağlar subaraxnoidal boşluqda ancaq hörümçəktorunabənzər qışanın tor qatına aid bir və ya iki qat leptomeningeal hüceyrələrin (bioloji sədd funksiyasına malik olmayan) əhatəsində onurğa beyninin yumşaq qışa səviyyəsinə çatırlar (bax yuxarı). Bununla da, subaraxnoidal boşluğun özündə və leptomeningeal hüceyrə qatları arasında yerləşən beyin-onurğa beyni mayesinin dişli bağların kollagen lifləri boyunca nəql olunub sərt qışa daxilində yerləşən limfa damarlarına daxil olmalarına heç bir maneə qalmır [26].

S. Proulxun (2021) dərc etdirdiyi icmal xarakterli məqalədə beyin-onurğa beyni mayesinin cərəyanında görmə və onurğa beyni sinirlərini əhatə edən qışa elementlərinin də iştirak etdikləri nümayiş olunmuşdur [27]. Qeyd etmək lazımdır ki, bizim kafedra əməkdaşları tərəfindən [28] ağ siçovulların görmə sinirlərinin subaraxnoidal bucağı səviyyəsində hörümçəktorunabənzər qışanın atmaları arasında, ölçüləri 8-35 mkm olan likvordaşıyıcı kanalların (termin M. Baron və

M. Mayorova tərəfindən 1982-ci ildə irəli sürülmüşdür) olduğu nümayiş etdirilmişdir [29]. Qeyd etmək lazımdır ki, ardıcıl yarımnaşık kəsiklərin müqayisəli tədqiqi zamanı təsvir olunan likvordaşıyıcı kanalların mənfəzlərinin göz yuvasının birləşdirici toxuma elementləri ilə birbaşa əlaqədə olduqları dəqiqləşdirilmişdir. Hal-hazırkı tədqiqat işində onurğa beyni sinirlərinin ön köklərinin spinal qanqliona söykəndiyi yerdə formalaşan subaraxnoidal bucaqlar səviyyələrində hörümçəktorunabənzər qışalardan başlayan atmalarla əhatə olunmuş likvordaşıyıcı kanallar aşkar olunmuşdur. Yekun olaraq qeyd etmək lazımdır ki, beyin-onurğa beyni mayesinin subaraxnoidal boşluqdan dişli bağlar və subaraxnoidal bucaq nahiyyələrində yerləşən likvordaşıyıcı kanallar vasitəsilə beyin-onurğa beyni mayesinin onurğa beyninin sərt qışası tərkibində olan venoz və limfa damarlarına daxil olmalarının morfoloji əsasları mövcudur.

Son zamanlar dərc olunan elmi tədqiqatların əksəriyyətində hörümçəktorunabənzər qışa səviyyəsində formalaşan bioloji səddi qan-araxnoidal sədd (blood-arachnoid barrier) adlandırırlar [30, 31, 32, 33]. Qeyd etmək lazımdır ki, hörümçəktorunabənzər qışa səviyyəsində damar toru olmadığından onun hüceyrəvi sədd qatı qanla yox, sərt qışa damarlarından xaric olan intestisial maye ilə təmasda olurlar. Beləliklə, hörümçəktorunabənzər qışanın hüceyrəvi sədd qatının sərt qışanın intestisial və subaraxnoidal boşluqda cərəyan edən beyin-onurğa beyni mayələrinin aralarında yerləşdiyini nəzərə alaraq, formalaşan bioloji səddi sadəcə olaraq araxnoidal sədd adlandırılması daha məqsədəuyğundur [34, 35, 36].

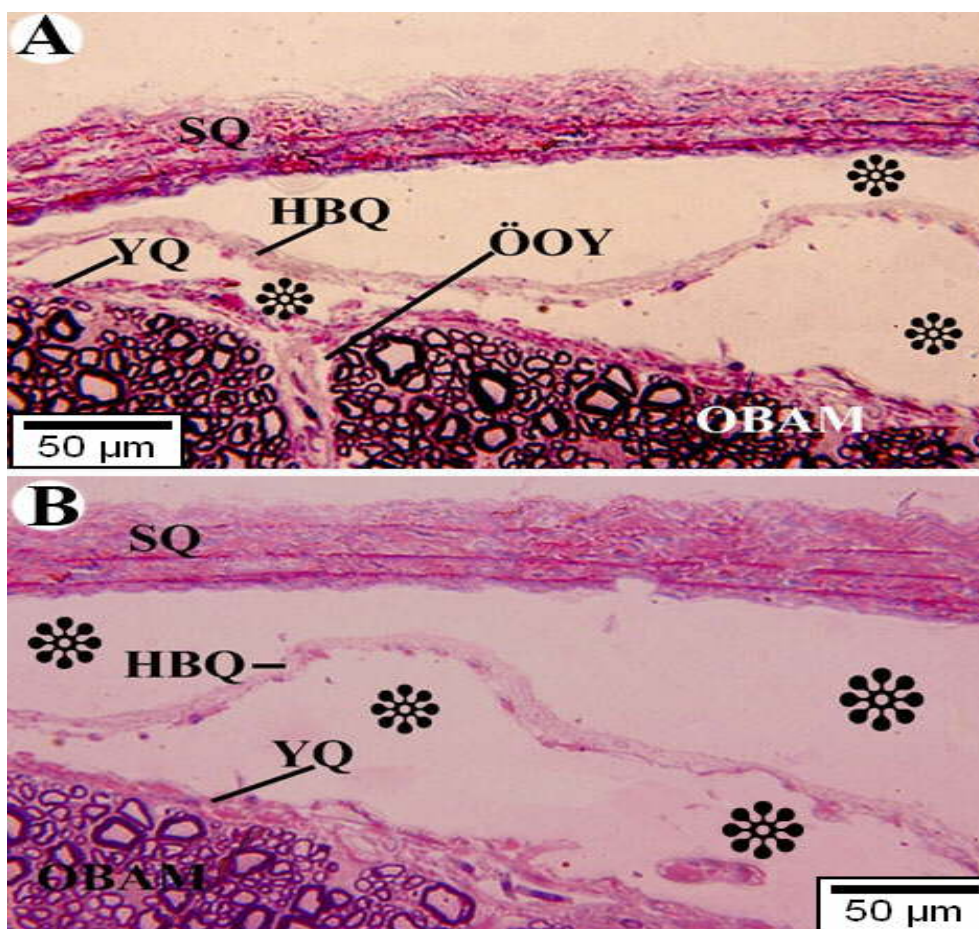
Təsvir olunanlar, alimlər tərəfindən təklif olunan araxnoidal səddin təşkilində iştirak edən leptomeningeal hüceyrələr arasında formalaşan sıx əlaqə komplekslərinin balıq və

siçovullarla müqayisədə quşlarda daha mürəkkəb quruluşa malik olması fikirləri ilə razılaşmağa əsas verir [24].

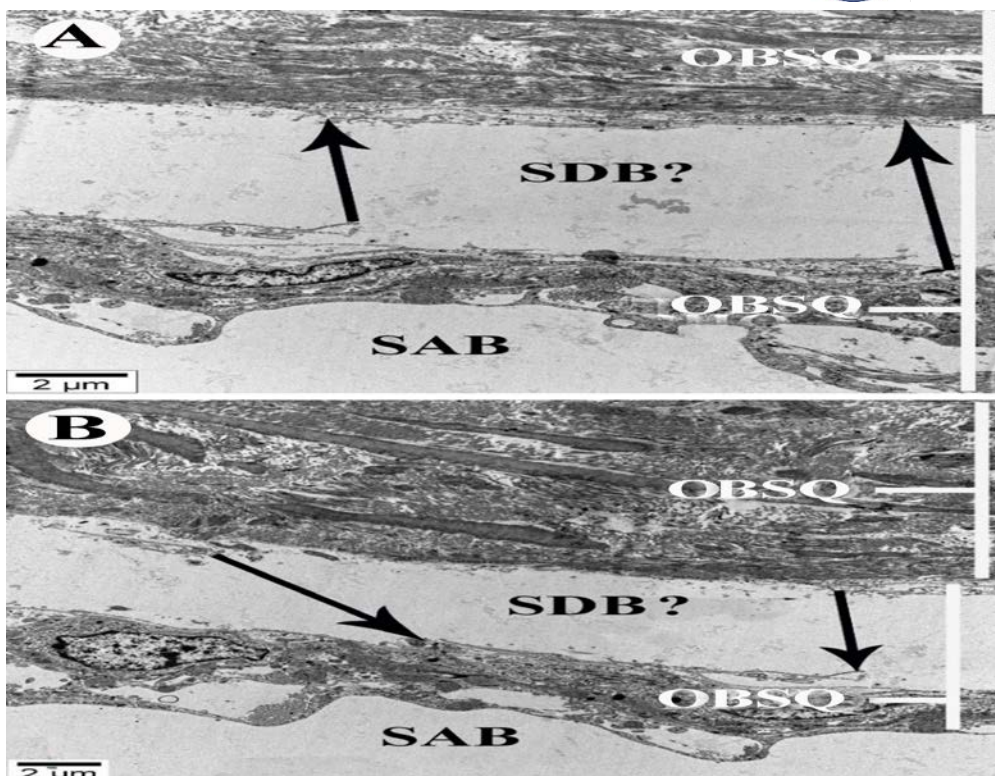
YEKUN

Əldə olunan məlumatlar göstərir ki, ev ördəklərində sərt qışanın məməlilərdən kəskin fərqi onlarda elastiki liflərin aşkar olunmasıdır. Sərt qışada elastiki liflərin iştirakı ilə formalaşan pəncərəli elastiki zar elementləri arasında müxtəlif istiqamətdə yerləşən kollagen lifi səfhələri, dişli bağlarda isə kollagen lifi dəstələri yerləşir. Sərt qışanı

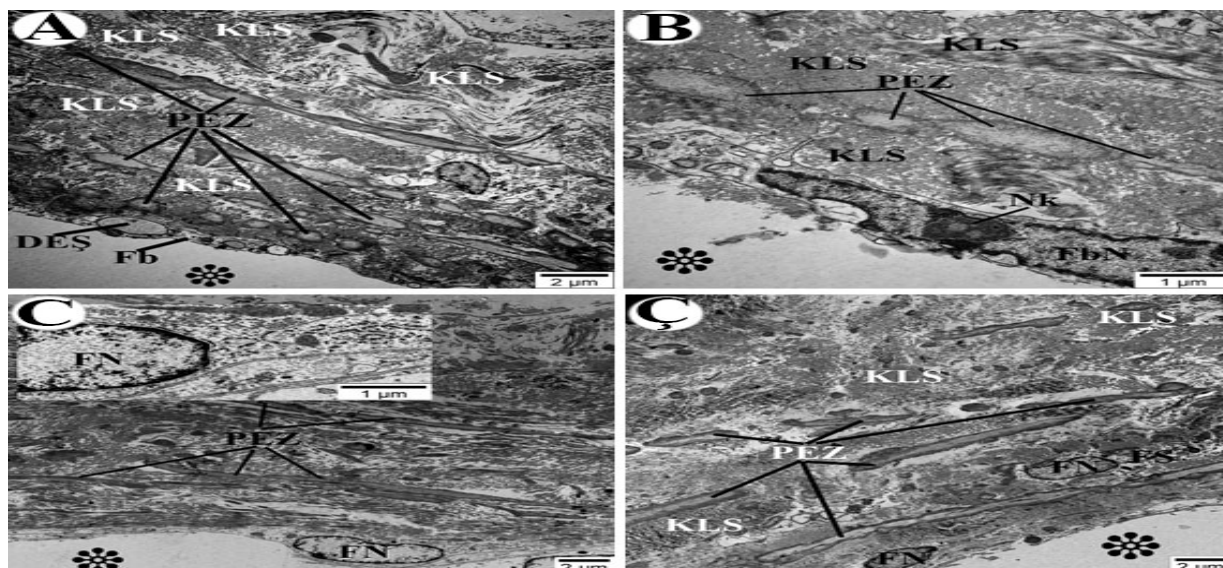
hörümçəktorunabənzər qışadan ayıran hüddüdi hüceyrə qatının və subdural boşluğun mövcudluğu ultrastruktur olaraq təkzib edilmişdir. Onurğa beyni qışalarının dişli bağlarının histotopografiyasına, hüceyrəvi və fibrilyar elementlərin tərkibinə görə onurğa beyninin yumşaq qışasından yox, sərt qışadan başladığı müəyyən edilmişdir. Hörümçəktorunabənzər qışanın hüceyrəvi sədd qatı ilə tor qatı arasında sərhəd leptomeningeal hüceyrələrinin plazmalemmaları və onların arasında yerləşən bazal səfhənin bir-birinə sıx yerləşmələri nəticəsində formalaşan nazik osmiofil zolaq təşkil edir.



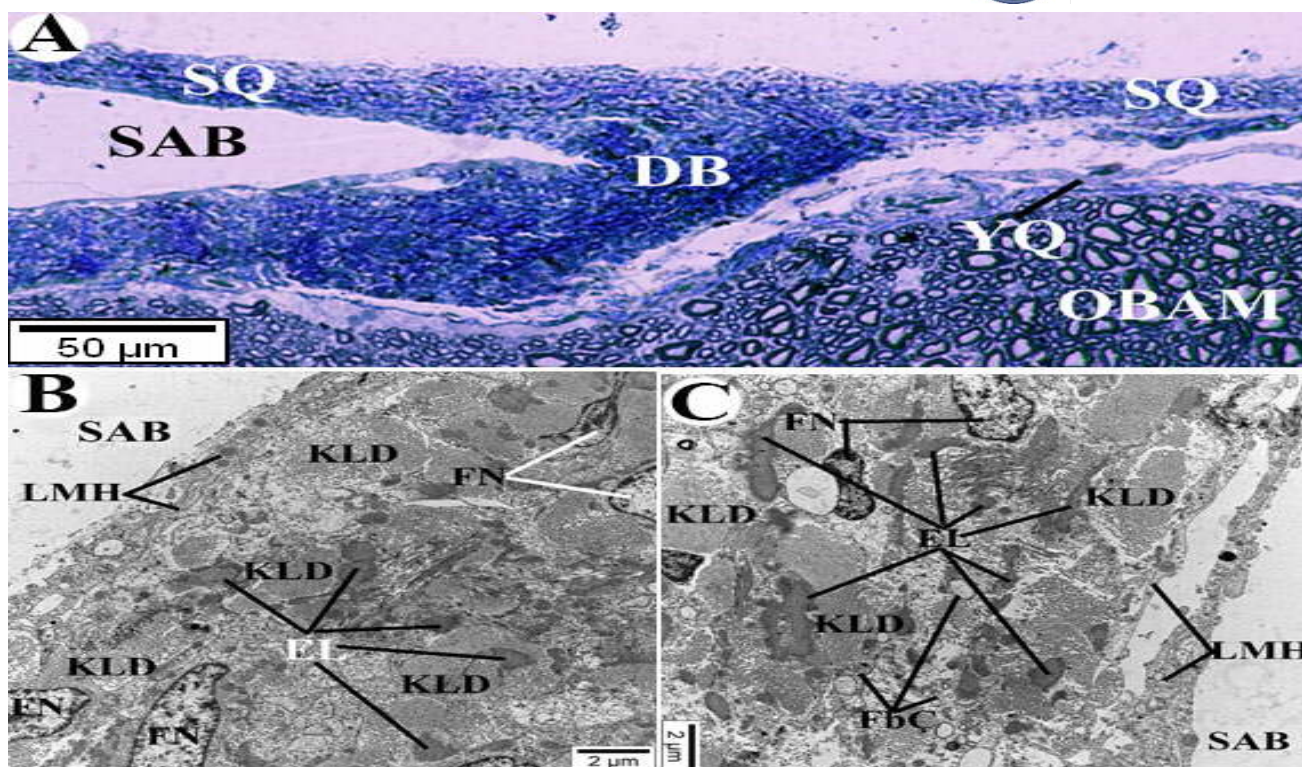
Şək. 1. Ev ördəyinin onurğa beyninin qışaları və ağ maddəsi ilə qarşılıqlı əlaqələrinin və quruluş xüsusiyyətlərinin işıq mikroskopik görüntüsü. İzahı mətnə verilmişdir. İxtisarlar: SQ – sərt qışa; HBQ – hörümçəktorunabənzər qışa; YQ – yumşaq qışa; ÖÖY - ön orta yarıq; OBAM – onurğa beyninin ağ maddəsi.



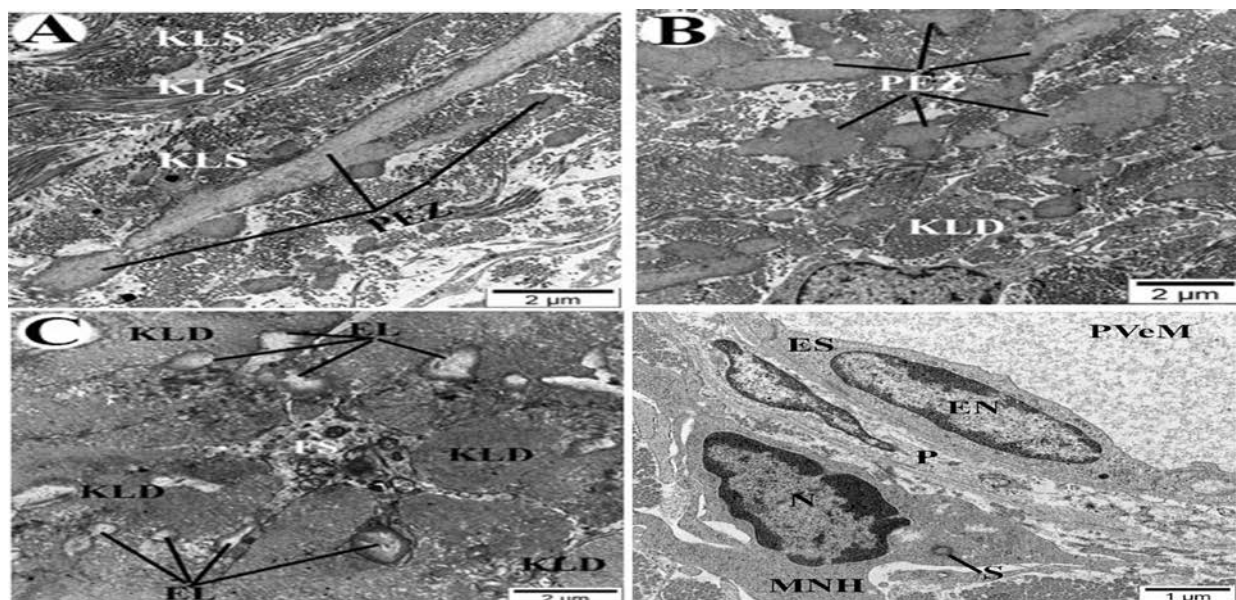
Şək. 2. Artefakt subaraxnoidal boşluğun formalaşması zamanı ev ördəyinin onurğa beyni qışaları səviyyəsində baş verən dəyişikliklərin elektron mikroskopik şəkilləri. İxtisarlər: OBSQ –onurğa beynin sərt qışası; SAB – subaraxnoidal boşluq; SDB - subdural boşluq?.



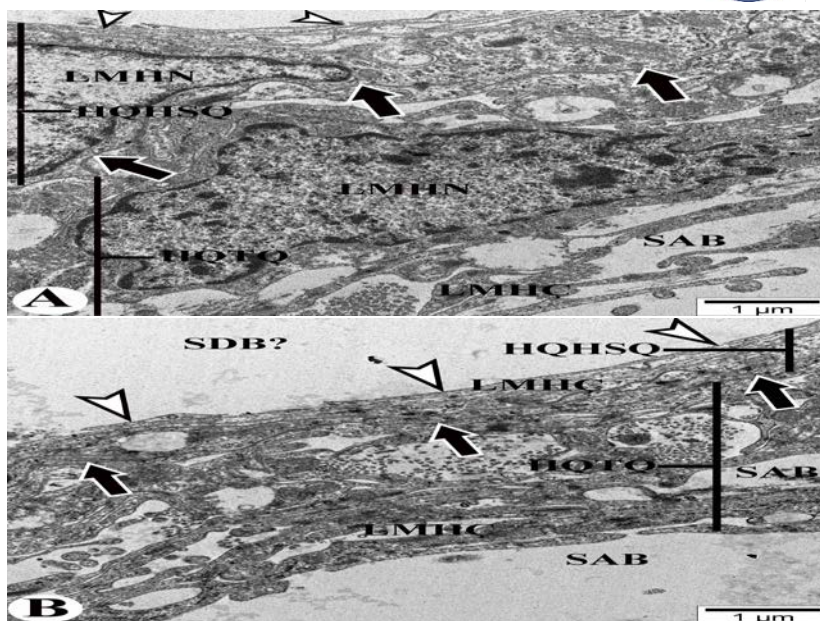
Şək. 3. Ev ördəyinin onurğa beynini sərt qışasının təşkilində iştirak edən hüceyrəvi və fibrilyar strukturların elektron mikroskopik şəkilləri. İzahı mətndə verilmişdir. İxtisarlər: KLS – kollagen lifi səfəhləri; FN – fibrositin nüvəsi; Fb – fibroblast; FbN – fibroblastın nüvəsi; Nk -nüvəcik; PEZ – pəncərəli elastiki zar. Digər ixtisarlər başqa şəkillərdə olduğu kimidir.



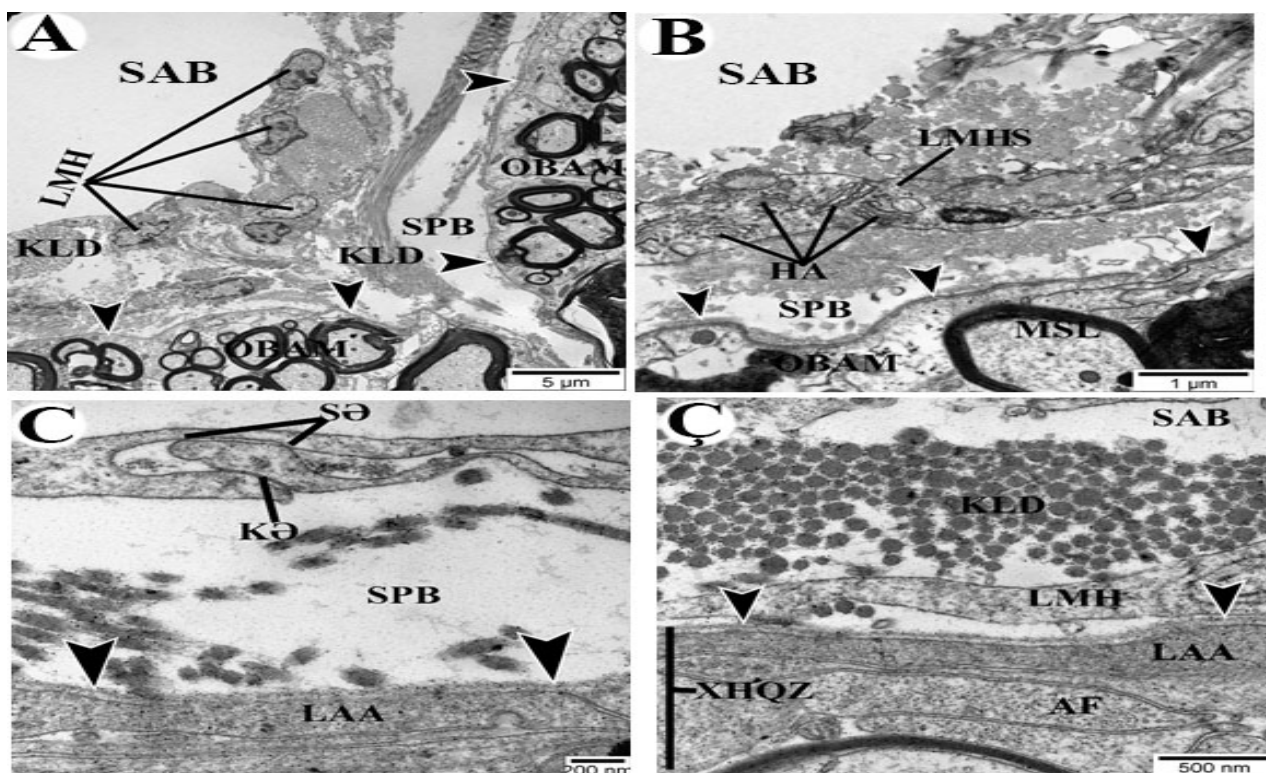
Şək. 4. Ev ördəklərinin onurğa beyninin dişli bağı (DB) səviyyəsində yerləşən struktur elementlərin işıq (A) və elektron mikroskopik (B və C) şəkilləri. İzahı mətnə verilmişdir. İxtisarlər: DB – dişli bağ; LMH – leptomeningeal hüceyrələr. Digər ixtisarlər başqa şəkillərdə olduğu kimidir.



Şək. 5. Ev ördəklərində dişli bağların mərkəzi hissələrində yerləşən hüceyrəvi və fibrilliyar strukturların elektron mikroskopik şəkilləri. İzahı mətnə verilmişdir. İxtisarlər digər şəkillərdə olduğu kimidir.



Şək. 6. Ev ördəklərinin hörümçəktorunabənzər qışalarının sədd və tor qatlarının elektron mikroskopik şəkilləri. İzahı mətnə verilmişdir. A və B ultranazik kəsiklər. Rəng: uranil-asetat və təmiz qurğuşun-sitrat. İxtisarlar digər şəkillərdə olduğu kimidir.



Şək. 7. Ev ördəklərində onurğa beynin ağ maddəsi və onun əhatəsində yerləşən qısa elementlərinin elektron mikroskopik görüntüsü. İzahı mətnə verilmişdir. A-Ç ultranazik kəsiklər. Rəng: uranil-asetat və təmiz qurğuşun-sitrat. İxtisarlar: SPB – subpial boşluq; LAA – lifli astrosit ayaqcıqları; XHQZ – xarici hüdudi qlial zar; AF – ara filamentlər. Qalan ixtisarlar digər şəkillərdə olduğu kimidir.

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, təhlili 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 təşkilatlararaşdırmanın 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 şifahi 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.

ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Takemura H., Pestilli F., Weiner K.S. Comparative neuroanatomy: Integrating classic and modern methods to understand association fibers connecting dorsal and ventral visual cortex // *Neurosci Res.*, 2019, 146: 1-12, <https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.10.011>

2. Toossi A., Bergin B., Marefatallah M., Parhizi B., Tyreman N., Everaert D.G., Rezaei S., Seres P., Gatenby J.C., Perlmutter S.I. Comparative neuroanatomy of the lumbosacral spinal cord of the rat, cat, pig, monkey, and human // *Sci Rep.*, 2021, 11(1): 1-15,

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-81371-9>

3. Siegenthaler J.A., Pleasure S.J. We have got you 'covered': how the meninges control brain development // *Current Opinion in Genetics and Development*, 2011, 21(3): 249-255, <https://doi.org/10.1016/j.gde.2010.12.005>

4. Weller R., Sharp M., Christodoulides M., Carare R.O., Mollgard K. The meninges as barriers and facilitators for the movement of fluid, cells and pathogens related to the rodent and human CNS // *Acta Neuropathologica*, 2018, 135(3): 363-385,

<https://doi.org/10.1007/s00401-018-1809-z>

5. Liddel S., Dziegielewska K., Ek J., Mark D. Habgood, Bauer H., Bauer H.-C., Lindsay H., Wakefield M.J., Strazielle N., Kratzer I. Mechanisms that determine the internal environment of the developing brain: a transcriptomic, functional and ultrastructural approach // *PLoS One*, 2013, 8(7): 1-19, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065629>

6. Stolp H.B., Liddel S.A., Saunders N.R. Editorial: ontogeny and phylogeny of brain barrier mechanisms // *Frontiers in Neuroscience*, 2016, 10: 41, 1-3, doi: 10.3389/fnins.2016.00041.

7. Batarfi M., Valasek P., Krejci E., Huang R., Patel K. The development and origins of vertebrate meninges // *Biological Communications*, 2017, 62(2): 73-81, doi:10.21638/11701/spbu03.2017.203.
8. Vandenabeele F., Creemers J., Lambrechts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater // *Journal of Anatomy*, 1996, 189: 417-430, PMID: 8886963.
9. Nabeshima S., Reese T., Landis D., Brightman M.W. Junctions in the meninges and marginal glia // *Journal of Comparative Neurology*, 1975, 164(2): 127-169, <https://doi.org/10.1002/cne.901640202>
10. Dias M., Mapunda J., Vladymyrov M. Structure and junctional complexes of endothelial, epithelial and glial brain barriers // *International Journal of Molecular Science*, 2019, 20(21): 1-27, <https://doi.org/10.3390/ijms20215372>
11. Pietilä R., Del Gaudio F., He L., Vázquez-Liébanas E., Vanlandewijck M., Muhl L., Mocci G., Bjørnholm K.D., Lindblad C., Fletcher-Sandersjö A., Svensson M., Thelin E.P., Liu J. Molecular anatomy of adult mouse leptomeninges // *Neuron*, 2023, 111(23): 3745-3764, doi: 10.1016/j.neuron.2023.09.002
12. Wolff N. Studies on the ultrastructure of the encephalic meninges of the domestic fowl (*Gallus gallus domesticus*) // *Digital Dissertation*, 2002, 115 p.
13. Hüseyinova Ş.Ə., Sadiqi İ.B., Quliyeva N.T., Yıldırım L.E., Qasımov E.K., Bağirova S.A. Ev qazlarında baş beyin sört qışasının təşkilində iştirak edən hüceyrəvi və fibrilyar strukturların mikroskopik və ultrastruktur quruluş xüsusiyyətləri // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, 2024, №1: 142-149, <https://doi.org/10.34921/amj.2024.1.022>
14. Polak-Kraśna K., Robak-Nawrocka S., Szotek S. The denticulate ligament - Tensile characterisation and finite element micro-scale model of the structure stabilising spinal cord // *Journal of the Medicinal Behaviour of Biomedical Materials*, 2019, 91: 10-17, <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.11.017>
15. Fana M., Deamont C., Medani K. Retro-Odontoid intradural synovial cyst decompression via endoscopic-assisted far-lateral approach C1-C2 hemilaminectomy without fusion: the use of intracranial denticulate ligament as intraoperative landmark // *The cureus journal of medical science*, 2022, 29, 14(1): 21715, doi: 10.7759/cureus.21715.
16. Nicholas D.S., Weller R.O. The fine anatomy of the human spinal meninges. A light and scanning electron microscopy study // *Journal Neurosurg*, 1988, 69(2): 276-282, <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.2.0276>
17. Ceylan D., Tatarlı N., Abdullaev T. The denticulate ligament: anatomical properties, functional and clinical significance // *Acta Neurochirurgica*, 2012, 154(7): 1229-1234, <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1361-x>
18. Seragioli R., Simao M.N., Simao G.N. Assessment of the cervical spine denticulate ligament using MRI volumetric sequence: Comparison between 1.5 Tesla and 3.0 Tesla // *Journal of Neuroradiology*, 2018, 45(2): 147-151, <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2017.06.009>
19. Elvan Ö., Kayan G., Aktekin M. The anatomical features of denticulate ligament in human fetuses // *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2020, 42(8): 969-973, <https://doi.org/10.1007/s00276-020-02456-0>
20. Decimo I., Fumagalli G., Berton V., Krampera M., Bifari F. Meninges: from protective membrane to stem cell niche // *American Journal of Stem Cells*, 2012, 1(2): 92-105, PMID: 23671802.
21. Bifari F., Berton V., Pino A., Kusalo M., Giorgio M., Di Chio M., Bersan E., Amato E., Scarpa A., Krampera M. Meninges harbor cells expressing neural precursor markers during development and adulthood // *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2015, 9, 383: 1-11, <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00383>
22. Ghannam J.Y., Al Kharazi, K.A. Neuroanatomy, Cranial Meninges // *Treasure Island, Stat Pearls*, 2024, 48 p, PMID: 30969704.
23. Haines D.E., Harkey H.L., Al-Mefty O. The "subdural" space: a new look at an outdated concept // *Neurosurgery*, 1993, 32(1): 111-120.
24. Rascher G., Wolburg H. The tight junctions of the leptomeningeal blood-cerebrospinal fluid barrier during development // *The Journal für Hirnforschung*, 1997, 38(4): 525-540, PMID: 9476217.
25. Spera I., Cousin N., Ries M., Kedracka A., Castillo A., Aleandri S., Vladymyrov M., Mapunda J.A., Engelhardt B., Luciani P. Open pathways for cerebrospinal

- fluid outflow at the cribriform plate along the olfactory nerves // *EBio Medicine*, 2023, 91, 104558: 1-18, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104558>
26. Huseynova Sh., Alyarbayova A., Ghaffar zadagan R., Gasimov E. Structural features of denticulate ligaments spinal cord. Implications for transport cerebrospinal fluid // *Journal of the Neurological Sciences*, 2013, 333: 727.
27. Proulx S.T. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics // *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2021, 78(6): 2429-2457, <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03706-5>
28. Гасымов Э.К., Оруджев М.Т. Взаимоотношение структурных элементов оболочек, нервных волокон и кровеносных сосудов в области субарахноидального угла зрительного нерва белой крысы // *Медицинский Журнал "VITA"*, 2001, №3-4: 16-22.
29. Барон М., Майорова Н. Функциональная стереоморфология мозговых оболочек: Атлас // *Медицина*, 1982, 350 с.
30. Ichikawa H., Itoh K. Blood-arachnoid barrier disruption in experimental rat meningitis detected using gadolinium-enhancement ratio imaging // *Brain Research*, 2011, 16(1390): 142-149, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.03.035>
31. Zhang Z., Tachikawa M., Uchida Y., Terasaki T. Drug Clearance from cerebrospinal fluid mediated by organic anion transporters 1 (Slc22a6) and 3 (Slc22a8) at arachnoid membrane of rats // *Molecular Pharmacology*, 2018, 15(3): 911-922, <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00852>
32. Takeuchi H., Suzuki M., Goto R., Tezuka K., Fuchs H., Ishiguro N., Terasaki T., Braun C., Uchida Y. Regional Differences in the absolute abundance of transporters, receptors and tight junction molecules at the blood-arachnoid barrier and blood-spinal cord barrier among cervical, thoracic and lumbar spines in dogs // *Pharmaceutical Research*, 2022, 39(7): 1393-1413, <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03275-1>
33. Verkhatsky A., Pivoriūnas A. Astroglia support, regulate and reinforce brain barriers // *Neurobiology of Disease*, 2023, 179: 1-11, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106054>
34. Гасымов Э.К., Гусейнова Ш.А., Рзаев Ф.Г. Ультраструктурные особенности формирования структур выполняющих барьерную функцию в составе оболочек головного мозга у белых крыс // *Журнал Морфология*, 2020, Том. 157, №2-3: 56.
35. Smyth L.C.D., Xu D., Okar S.V., Dykstra T., Rustenhoven J., Papadopoulos Z., Bhasin K., Kim M.W., Drieu A., Mamuladze T. Identification of direct connections between the dura and the brain // *Nature*, 2024, 627(8002): 165-173, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06993-7>
36. Sangha V., Aboulhassane S., Bendayan R. Regulation of folate transport at the mouse arachnoid barrier // *Fluids Barriers CNS*, 2024, 27, 21(1): 67, <https://doi.org/10.1186/s12987-024-00566-0>

HISTOTOPOGRAPHY AND STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF MENINGES OF THE SPINAL CORD OF DOMESTIC DUCKS. LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY

¹Gasimov E.K., ¹Huseynova S.A., ²Rzayev F.H., ¹Yıldırım L.E.

¹ Department of Cytology, Embryology and Histology, Azerbaijan Medical University

² Department of Electron Microscopy, Scientific Research Center

E-mail: fuad.rzayev@amu.edu.az

Abstract

One of the important ways to identify features characteristic of different systems and organs of the human body is to study them using modern methods in vertebrates belonging to different phylogeny stages. The aim of the study was to investigate the spinal cord's meninges of domestic ducks on histological and ultrastructural levels. The study was conducted on pieces of white matter of the spinal cord that were taken together with the meninges from domestic ducks. Araldite-Epon blocks were prepared from the samples according to the protocols accepted in electron microscopy, semi- and ultrathin sections were made on an ultratome and photographed under light and electron microscopes, respectively. Morphometric parameters of the structures were determined using a computer program for image analysis. The obtained data show that the dura mater of domestic ducks significantly differs from that of mammals due to detection of elastic fibers in their organization which length is measured in μm , as well as the transverse size $313,9-989,7 \text{ nm}$ ($626,0 \pm 16,71 \text{ nm}$). Between the elements of the fenestrated elastic membrane formed from elastic fibers are collagen fiber layers that are located in different directions. The presence of a boundary cell layer and a subdural space in the dura mater has been ultrastructurally refuted. According to the histotopography and the cellular and fibrillar structure of denticulate ligament of the spinal cord it has been determined that the ligament begins from the dura mater not from the pia matter of the spinal cord. The boundary between the cellular barrier layer and the reticular layer of the arachnoid matter is formed by a thin osmiophilic band which is created from the plasmalemma of leptomeningeal cells and the basal lamina located between them. The discovery of free elastic fibers in the arrangement of the dura mater and denticulate ligaments in domestic ducks together with the fenestrated elastic membrane may prevent pressure difference and abrupt changes in the position of the spinal cord during flight. With the use of modern technical facilities, it is possible transthecal injection of drugs or stem cells through denticulate ligament into the subarachnoidal space.

Key words: domestic ducks; spinal cord; meninges; leptomeningeal cells; denticulate ligaments; fenestrated elastic membrane; electron microscope.

ГИСТОТОПОГРАФИЯ И СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК СПИННОГО МОЗГА ДОМАШНИХ УТОК. СВЕТОВОЕ И ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Гасымов Э.К., ¹Гусейнова С.А., ²Рзаев Ф.Х., ¹Йылдырым Л.Э.

¹ Кафедра цитологии, эмбриологии и гистологии Азербайджанского медицинского университета

² Отдел электронной микроскопии Научно-исследовательского центра

E-mail: fuad.rzayev@amu.edu.az

Резюме

Одним из важных путей выявления особенностей, характерных для различных систем и органов организма человека, является их изучение с использованием современных методов у позвоночных, относящихся к разным стадиям филогенеза. Целью исследования было изучение оболочек спинного мозга домашних уток на гистологическом и ультраструктурном уровнях. Исследование проводилось на кусочках белого вещества спинного мозга, взятых вместе с оболочками у домашних уток. Из образцов готовили Аралдит-Эпоновые блоки по протоколам, принятым в электронной микроскопии, изготавливали полу- и ультратонкие срезы на ультратоме и фотографировали под световым и электронным микроскопами соответственно. Морфометрические параметры структур определяли с помощью компьютерной программы анализа изображений. Полученные данные показывают, что твердая мозговая оболочка домашних уток существенно отличается от таковой млекопитающих за счет обнаружения в ее организации эластических волокон, длина которых измеряется в мкм, а также поперечный размер 313,9-989,7 нм ($626,0 \pm 16,71$ нм). Между элементами фенестрированной эластической мембраны, образованной из эластических волокон, находятся слои коллагеновых волокон, которые расположены в разных направлениях. Наличие пограничного клеточного слоя и субдурального пространства в твердой мозговой оболочке ультраструктурно опровергнуто. По данным гистотопографии и клеточно-фибриллярной структуры зубчатой связки спинного мозга установлено, что связка начинается от твердой мозговой оболочки, а не от мягкой мозговой оболочки спинного мозга. Граница между клеточным барьерным слоем и ретикулярным слоем паутинной оболочки образована тонкой осмиофильной полоской, которая образована плазмалеммой лептоменингеальных клеток и базальной пластинкой, расположенной между ними. Обнаружение свободных эластических волокон в расположении твердой мозговой оболочки и зубчатых связок у домашних уток совместно с фенестрированной эластической мембраной может предотвратить перепад давления и резкие изменения положения спинного мозга во время полета. С использованием современных технических возможностей становится возможным транстекальное введение лекарственных препаратов или стволовых клеток через зубчатую связку в субарахноидальное пространство.

Ключевые слова: домашняя утка; спинной мозг; оболочки; лептоменингеальные клетки; зубчатая связка; фенестрированные эластические мембраны; электронный микроскоп.

DOI: <https://doi.org/10.28942/atu.j.v5i1y2025.112>

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Панахова С.Р., Сафаралиева Л.Х., Джафарова Н.А., Юсубова Н.А., Гафарова З.А.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра патологической физиологии, Баку, Азербайджан

E-mail: spenahova@amu.edu.az

Резюме

Доксорубицин — эффективный химиотерапевтический препарат с широким спектром противоопухолевого действия. Однако его клиническое применение ограничено выраженными побочными эффектами, включая гепатотоксичность. В настоящем исследовании изучены биохимические маркеры повреждения печени у кроликов, получавших доксорубицин. Выявлены наиболее чувствительные показатели цито- и гепатотоксического действия препарата, а также охарактеризована динамика изменений этих биомаркеров в сыворотке крови.

Ключевые слова: Доксорубицин индуцированная гепатотоксичность, биомаркеры цито- и гепатотоксичности, АЛТ, ЛДГ, ЩФ.

ВВЕДЕНИЕ.

Ежегодно в мире регистрируется свыше 19,3 миллионов новых случаев злокачественных новообразований. В 2020 году зарегистрировано свыше 10 миллионов летальных исходов от них [1]. Благодаря скрининг программам и современным методам лечения, смертность от злокачественных новообразований уменьшилась. Наряду с этим возросла необходимость предупреждения и менеджмента токсического действия

лечебных препаратов, применяемых для лечения онкозаболеваний. Так как вследствие терапии рака многие из выживших раковых больных страдают от последствий гепатотоксического действия химиотерапии, во время проведения лечения требуется тщательный контроль лабораторных показателей со стороны онкологов [2,3]. Так, широко используемый и наиболее эффективный противоопухолевой препарат антрациклинового ряда первой линии терапии злокачественных

новообразований Доксорибицин (ДОКС) имеет ряд побочных эффектов, ограничивающих его терапевтическую эффективность и клиническое применение. Одним из побочных эффектов ДОКС является гепатотоксичность. Вызванные действием ДОКС патологические процессы - апоптоз, воспаление и окислительный стресс - объясняют механизм гепатотоксичности ДОКС [2]. Поэтому крайне важно своевременно предупредить повреждение ткани печени во время приема ДОКС. Было разработано несколько стратегий для предотвращения повреждения печени,

вызванного ДОКС, но необходимы дополнительные стратегии для защиты тканей печени от его вредного воздействия [3,4,5].

Цель данного исследования – изучение динамики биохимических маркеров, отражающих гепатотоксическое действие доксорибицина, на модели лабораторных животных для выявления ранних показателей ДОКС-индуцированной гепатотоксичности, что позволит своевременно скорректировать дозу ДОКС в схеме химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Научное исследование проводилось на 15 кроликах самцах весом $2\text{кг} \pm 100\text{г}$ рода «Шиншилла» в вивариуме кафедры патологической физиологии Азербайджанского Медицинского Университета. Все эксперименты проводились в соответствии с соответствующими международными и национальными рекомендациями и правилами. В эксперименте использовано 15 кроликов, которые были распределены в две группы.

Контрольная группа 1 ($n=5$): пять кроликов контрольной группы ежедневно получали обычное питание. Экспериментальная группа 2 ($n=10$): десяти кроликам 1 раз в неделю на протяжении 5 недель внутривенно в ушную вену вводился ДОКС из расчета 2мг/кг . 24-48 часов после внутривенной инъекции ДОКС для проведения анализа биомаркеров гепатотоксичности путем пункции сердца производили забор крови для биохимических исследований. В качестве биомаркеров гепатотоксичности изучалась

активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — ферментов, отражающих степень разрушения гепатоцитов, нарушения в системе желчевыведения и клеточное повреждение. Для изучения динамики этих биомаркеров у лабораторных животных после введения доксорибицина в течение 5 недель проводили биохимический анализ крови. Биохимический анализ сыворотки проводился на Сфектронетре Bioscreen MS-2000. Показатели оценивали с помощью колориметрических наборов (Spectrum Diagnostics).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.

Расчёт статистических показателей: среднее значение, стандартное отклонение (SD), стандартная ошибка среднего (SEM), дисперсия (D). Для оценки статистической значимости различий использовался t-критерий Стьюдента. Уровень $p < 0,05$ был принят как статистически значимый.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Настоящее исследование показало, что группа, получавшая ДОКС, продемонстрировала значительное увеличение ($p < 0,05$, $p < 0,01$) печеночной трансаминазы АЛТ по сравнению с

контрольной группой. После инъекции ДОКС отмечалось нарастающее повышение АЛТ в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Выраженное повышение на 4-5 неделе отражает цитолитическое действие ДОКС на гепатоциты (Таблица 1).

Таблица 1. Динамика АЛТ в эксперименте.

Период	Среднее (Ед/л)	SD	SEM	p (vs контроль)
Контроль	97,4	5,2	2,3	-
1 неделя	75,4	7,4	2,3	$p < 0,01$
2 неделя	90,6	6,8	2,2	$p < 0,05$
3 неделя	112,9	9,1	2,9	$p \approx 0,05$
4 неделя	184,6	15,3	4,8	$p < 0,001$
5 неделя	256,3	18,5	5,9	$p < 0,001$

После третьей инъекции уровень ЩФ повысился почти в 2 раза, а затем нормализовался до уровня показателей контрольной группы. Это свидетельствует о

том, что холестатическое действие ДОКС не столь выражено. (Таблица 2.)

Таблица 2. Динамика ЩФ в эксперименте.

Период	Среднее (Ед/л)	SD	SEM	p (vs контроль)
Контроль	76,2	4,5	2,0	—
1 неделя	65,6	5,2	1,6	$p > 0,05$
2 неделя	91,3	8,3	2,6	$p < 0,05$
3 неделя	123,9	10,5	3,3	$p < 0,01$
4 неделя	198,8	20,1	6,4	$p < 0,001$
5 неделя	78,5	5,1	1,6	$p > 0,05$

В экспериментальной группе животных, получавших ДОКС, уровень ЛДГ повысился после второй инъекции в 12 раз и оставался повышенным до конца эксперимента. Этот

параметр снижался на протяжении 5 недель наблюдения, не доходя до нормального уровня (Таблица 3).

Таблица 3. Динамика ЛДГ в эксперименте.

Период	Среднее (Ед/л)	SD	SEM	p (vs контроль)
Контроль	175,5	12,1	5,4	—
1 неделя	240,8	18,0	5,7	$p < 0,05$

Период	Среднее (Ед/л)	SD	SEM	p (vs контроль)
2 неделя	2095,0	320,0	101,2	p < 0,001
3 неделя	417,6	40,2	12,7	p < 0,01
4 неделя	1038,2	140,8	44,5	p < 0,001
5 неделя	4620,0	590,1	186,6	p < 0,001

Выраженные пики ЛДГ наблюдались на 2-й и 5-й неделе, отражая острую фазу цитолиза и тканевого распада, ассоциированную с токсическим воздействием ДОКС.

ДИСКУССИЯ.

Выживаемость онкологических пациентов постепенно увеличивается благодаря достижениям в области химиотерапии и планов лечения [6]. Традиционное использование ДОКС было ограничено из-за его неблагоприятного воздействия на различные органы, включая печень [2,3,7]. Полученные результаты подтверждают выраженное гепатотоксическое действие доксорубина. Особенно значимые изменения наблюдались по АЛТ и ЛДГ, указывая на прогрессирующее разрушение гепатоцитов. ЩФ продемонстрировала менее устойчивую динамику, но также отметила пик активности на 4-й неделе.

Выраженное повышение ЛДГ на 2-й и 5-й неделе указывает на фазы максимального клеточного повреждения, возможно, вследствие окислительного стресса и некротических процессов.

Оценка функции печени по уровню повышения соответствующих ферментов в динамике имеет решающее значение для количественной оценки повреждения печени, вызванной ДОКС. АЛТ и ЛДГ можно рассматривать как чувствительные биомаркеры гепатотоксичности доксорубина. Причем ЛДГ реагирует быстрее на цито- гепатотоксическое действие ДОКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В условиях экспериментального моделирования введения доксорубина у кроликов наблюдаются выраженные изменения активности биомаркеров гепатотоксичности. Полученные данные демонстрируют, что АЛТ и ЛДГ являются чувствительными биомаркерами раннего цитотоксического действия доксорубина, а их мониторинг может использоваться для ранней диагностики побочных эффектов химиотерапии. Анализ изменений уровня ЩФ (как параметра холестаза) продемонстрировал, что степень ДОКС-индуцированного холестаза меньше, чем его цитотоксическое действие. Таким образом, ЛДГ может быть рекомендован в качестве раннего биомаркера токсического действия ДОКС, что требует коррекции дозы ДОКС в схеме химиотерапии.

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, təhlili 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 təşkilatlararaşdırmanın 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 şifahi 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.

Список литературы:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021; 149; 4: 778-789. DOI: 10.1002/ijc.33588
2. Ruiz de Porras, V. et al. (2023) Curcumin as a hepatoprotective agent against chemotherapy-induced liver injury, *Life sciences*, 332, p. 122119. doi:10.1016/j.lfs.2023.122119
3. Alwaili, M.A. et al. (2024) Avenanthramide-C ameliorate doxorubicin-induced hepatotoxicity via modulating Akt/GSK-3 β and Wnt-4/ β -Catenin pathways in male rats, *Frontiers in molecular biosciences*, 11, p. 1507786. doi:10.3389/fmolb.2024.1507786.
4. Longevity, O.M.A.C. (2024) Retracted: Thyme Oil and Thymol Counter Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity via Modulation of Inflammation, Apoptosis, and Oxidative Stress', *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2024, p. 9804262. doi:10.1155/2024/9804262.
5. Karim, S. et al. (2023). Urolithin As Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Antiapoptotic Activities Mitigate Doxorubicin-Induced Liver Injury in Wistar Rats, *Biomedicines*, 11(4). doi:10.3390/biomedicines11041125Mahmoudi,
6. F., Arasteh, O. and Elyasi, S. (2023) Preventive and therapeutic use of herbal compounds against doxorubicin induced hepatotoxicity: a comprehensive review, *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 396(8), pp. 1595–1617. doi:10.1007/s00210-023-02429-1.
7. Twelves CJ, Dobbs NA, Gillies HC, James CA, Rubens RD, Harper PG. Doxorubicin pharmacokinetics: the effect of abnormal liver biochemistry tests. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998; 42; 3: 229-234. DOI: 10.1007/s002800050809

DOKSORUBİSİNİN HEPATOTOKSİK TƏSİRİNİN EKSPERİMENTDƏ ARAŞDIRILMASI

Panahova S.R., Səfəraliyeva L.X., Cafarova N.Ə., Usubova N.A., Qafarova Z.Ə.

Azərbaycan Tibb Universiteti, Patoloji Fiziologiya Kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: spenahova@amu.edu.az

Xülasə

Doksorubisin geniş spektrli şiş əleyhinə təsirə malik effektiv kimyaterapevtik preparatdır. Lakin onun kliniki tətbiqi güclü yan təsirlər, xüsusilə hepatotoksiklik səbəbindən məhdudlaşdırılır. Bu tədqiqatda doksorubisin alan dovşanlarda qaraciyər zədələnməsinin biokimyəvi göstəriciləri araşdırılıb. Preparatın sito- və hepatotoksik təsirinin biomarkerləri müəyyən olunub və onların qanda fermentativ aktivliyin dinamikası araşdırılıb.

Açar sözlər: doksorubisinin hepatotoksikliyi, sito- və hepatotoksikliyin biomarkerləri, ALT, LDH, QF.

INVESTIGATION OF DOXORUBICIN-INDUCED HEPATOTOXICITY IN AN EXPERIMENTAL MODEL

Panahova S.R., Safaraliyeva L.Kh., Jafarova N.A., Usubova N.A., Qafarova Z.A.

Azerbaijan Medical University, Department of Pathological Physiology, Baku, Azerbaijan

E-mail: spenahova@amu.edu.az

Abstract.

Doxorubicin is an effective chemotherapeutic agent with antitumor activity. However, its clinical use is limited by side effects, including hepatotoxicity. This study investigates biochemical markers of liver damage in rabbits treated with doxorubicin. The most sensitive indicators of the doxorubicin induced hepatotoxicity were identified, and the dynamics of biomarkers in blood serum were investigated.

Key words: Doxorubicin induced hepatotoxicity, biomarkers of cyto- and hepatotoxicity, ALT, LDH, AP.

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuaj.v5i1y2025.111>

COVID-19-DAN SAĞALMIŞ ŞƏXSLƏRDƏ MIOKARDIAL VƏ ENDOTELIUMUN ZƏDƏLƏNMƏSİNİN PREKLİNİK MARKERLƏRİNİN PROQNOSTİK ROLU

¹Nağıyev Y.Q., ²Abduləlimova X.R.¹ Azərbaycan Tibb universiteti, Bakı, Azərbaycan² Baku Medical PlazaE-mail: khatira.abdulalimova@gmail.com

Xülasə

Gənc və xəstəliyi ambulator şəraitdə keçirənlərdə COVID-19 virusunun ürək damar sistemi (ÜDS) üzərində uzunmüddətli təsirləri az araşdırılmışdır. Belə ki, ürəyin maqnit-rezonans tomoqrafiyası (Ü-MRT) və exokardioqrafiya (ExoKQ) kimi görüntüləmə metodları ilə virusun miokardı və damar endotelini zədələməsinə göstərən biomarkerlərin qarşılıqlı araşdırılması bu sualların cavablandırılmasında önəmli məlumatlar verə bilər.

Bu tədqiqat 2021-ci ildə SARS-CoV-2 infeksiyasının yüngül və orta ağır formasının PCR ilə təsdiqi edilən şəxslər, eləcə də nəzarət qruplarında SARS-CoV-2 üçün neqativ PCR nəticələri olan şəxslər daxil edilmişdir. Tədqiqat koronavirus pandemiyasının Azərbaycanda ilk dalğası zamanı başlanmışdır. Müşahidə 2023-cü ilin iyun ayına qədər davam etmişdir. Ü-MRT müayinəsi xəstələrin və nəzarət qrupundakı iştirakçıların ilkin və sonuncu müraciətində aparılmışdır. Digər müayinələr (ExoKQ və qan nümunələrinin toplanması) isə ilkin müraciətdə və altı aylıq intervallarla cəmi üç dəfə həyata keçirilmişdir.

COVID-19-dan sonrakı ilk 2–6 ayda gənc xəstələrin üçdə birində miokardda qalıcı iltihab əlamətləri müşahidə olundu. Ü-MRT miokarddakı viral iltihab əlamətlərinin təyininə ExoKQ-dan üstündür. ÜDX üçün risk faktorları, görüntüləmə metodları və biomarkerlər əsasında yaradılmış regressiya modeli COVID-19-dan sağalmış gənclərdə mənfi proqnostik faktorları müəyyənləşdirməyə imkan verir. Endotelial disfunksiya, oksidləşdirici stress və proliferasiya mexanizmlərinin aktivləşməsi COVID-19-dan sağalmış gənclərdə ÜDX və əlaqəli vəziyyətlərin yaranması riskini artırır.

Açar sözlər: COVID19, ürək MRT, Exokardioqrafiya, endotelial disfunksiya, iltihab və fibroz biomarkerləri.

GİRİŞ.

Pandemiya dövründə SARS-CoV-2 virusunun damar endotelini və miokardı zədələməsi ilə bağlı əldə edilən məlumatlar əsasən COVID-19-un ağır formalarına aiddir. [1-2]. Bununla yanaşı, əvvəlcədən heç bir ürək-damar xəstəliyi (ÜDX) olmayan gənclərdə COVID-19-un yüngül və orta-ağır formalarının ürək-damar sisteminə (ÜDS) uzunmüddətli təsiri hələ də tam öyrənilməmişdir. SARS-CoV-2-nin təsiri ilə immun sisteminin aktivləşməsi [3-4] və miokardial və endotelial disfunksiyaya səbəb olmasını nəzərə alaraq [5-8], COVID-19-dan sağalmış gənclərdə miokard və damar endotelində erkən preklinik dəyişikliklərin tədqiqi xüsusi əhəmiyyət daşıyır. Bu, yaxın zamanda ÜDX və onun ağırlaşmalarının mümkün inkişafı üçün risk qruplarını müəyyən etməyə və onların qarşısının alınması üçün vaxtında tədbirlər görməyə imkan verəcək. Bu baxımdan, ürək maqnit-rezonans tomoqrafiyası (Ü-MRT) və transtorakal exokardioqrafiya

(ExoKQ) kimi müasir görüntülmə üsulları ilə iltihab, tromboz, endotelial proliferasiya və miokardın zədələnməsi biomarkerləri qarşılaşdırılaraq, COVID-19-dan sağalmış, lakin əvvəllər ÜDX olmayan gənclərdə qiymətli preklinik məlumatlar təqdim edə bilər.

MƏQSƏD.

COVID-19-dan sonra Ü-MRT və ExoKQ kimi görüntülmə metodlarından istifadə edilərək, əvvəllər ÜDX olmayan gənclərdə erkən miokard disfunksiyasını və ya zədələnməsini müəyyən etmək və bir il ərzində onların dinamikasını öyrənməkdir. Həmçinin bu görüntülmə üsulları və molekulyar biomarkerlər arasında əlaqənin aşkar edilməsinə əsaslanaraq, ÜDX və onun fəsadlarını proqnozlaşdırən amilləri müəyyən etməkdən ibarətdir.

MATERIAL VƏ METODLAR.

Bu prospektiv çarpaz tədqiqata 2021-ci ilin fevral-oktyabr aylarında 18-44 yaş arası 177 şəxs (kişilər 70%) cəlb olunub. Açıq üsulla iştirakçılar 3 qrupa bölünmüşdür: əsas qrup – COVID-19 keçirən, əvvəllər ÜDX olmayan, lakin ÜDX risk faktorları olan gənclər (89 nəfər), 1-ci nəzarət qrupu – COVID-19 keçirməyən, ÜDX risk faktorları olan gənclər (59 nəfər), 2-ci nəzarət qrupu – sağlam könüllülər (29 nəfər). Əsas qrupa daxil olan pasiyentlər yüngül və ya orta ağır COVID-19-dan sağaldıqdan 2-6 ay sonra tədqiqata cəlb olunmuşdur. Bütün iştirakçılara kontrastlı ürək

maqnit rezonans tomoqrafiyası (Ü-MRT) və transtorakal exokardioqrafiya (TTE) müayinəsi icra edilmişdir. Ü-MRT Siemens Aera 1,5T cihazında icra edilib, kontrast maddə olaraq Gadolinium 0.15 mmol/kg istifadə olunmuşdur. Bütün skanlar bu sahədə təcrübəli kardioloq tərəfindən qiymətləndirilmişdir. Suboptimal görüntü keyfiyyətinə malik olan və ya MRT-yə əks göstəriş olan şəxslər tədqiqatdan kənarlaşdırılmışdır. Gec Qadolinium Tutulumu (GQT) görüntüləri PSIR (phase sensitive inversion recovery) sekanslarından istifadə etməklə əldə edilmişdir. T1 və T2 xəritələməsi və kontrastdan sonrakı T1 xəritələməsi icra

edilmiş və hər bir xəstənin miokardial ekstrasellular həcm dəyəri (ECV) hesablanmışdır. MRT müayinəsinin təhlili Siemens Syngo proqramı vasitəsilə off-line rejimdə aparılmışdır. TTE America Echocardiography Society tövsiyələri ilə Philips Matrix (ABŞ) skanerində 1-5 MHz tezliyi olan S5 sensoru ilə həyata keçirilmişdir. Sol mədəcikin diastolik və sistolik parametrləri ölçülmüşdür. Qanda iltihab (CRP, IL-6), miokard zədələnməsi (troponin T, NTproBNP), tromboz (D-dimer, trombin, fibrinogen, INR), endotelial disfunksiyası (ET-1), proliferasiya və fibroz (MMP-9) biomarkerləri təyin edilmişdir. Təhlillər Architect i1000 (Abbott, USA) biokimyəvi analizatoru və Immunochem-2100 mikroplate fotometrinə (HTI, ABŞ) ferment immunoassay metodu ilə aparılmışdır. Ü-MRT və bir sıra laborator testləri (IL-6, ET-1, MMP-9) ilkin mərhələdə və 12 aydan sonra, exokardioqrafiya və digər laborator testləri – ilkin, 6 və 12 aydan sonra icra olunmuşdur. Statistik təhlil üçün SPSS 20.2 proqram paketindən istifadə edilmişdir. Dəyişən göstəricilər üzrə məlumatlar mütləq rəqəmlər və faizlər şəklində, dəyişməyən göstəricilər üzrə isə – median və kvartillərarası diapazonlar şəklində təqdim olunub. Qruplar arasında müqayisə üçün Mann-Whitney testindən istifadə edilmişdir. Göstəricilər arasındakı əlaqə Pearson korrelyasiya analizindən istifadə etməklə öyrənilmişdir. $p < 0,05$ olan fərq statistik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

NƏTİCƏLƏR

Ü-MRT

Başlanğıcda, əsas qrupda (ƏQ) Ü-MRT nəticələrinə əsasən, 33,7% (89 xəstədən 30-u) xəstədə interstisial ödem (İÖ) və/və ya interstisial fibroz (İF) aşkar edilmişdir. İÖ əsasən sağalma dövründən 2-3 ay sonra tədqiqata daxil edilən xəstələrdə, İF isə PCR testinin neqativ çıxmasından 4-6 ay sonra və ya Long-COVID diaqnozu olan xəstələrdə

müşahidə edilmişdir. COVID-19-un ağırlıq dərəcəsi ilə Ü-MRT nəticələri arasında heç bir əlaqə müəyyən edilməmişdir. 12 ay sonra təkrarlanan Ü-MRT zamanı ƏQ-dən olan xəstələrin 20%-də (18 nəfər) miokardda əvəzləyici fibroz (ƏF) zonaları aşkar edilmişdir. Nəzarət qruplarında aparılan Ü-MRT zamanı heç bir patologiya qeydə alınmamışdır.

Exokardioqrafiya

Başlanğıcda, ƏQ-da 26 (29,2%) xəstədə qalıq mio və perikardit əlamətləri aşkar edilmişdir. Bu əlamətlər COVID-19-dan sonrakı erkən dövrdə uzaq dövrlə müqayisədə 2 dəfə daha çox rast gəlinmişdir: sağalma dövründən 2-3 ay sonra tədqiqata daxil edilən xəstələrin 40%-ində (35 nəfərdən 14-ü), 4-6 ay sonra isə 21%-ində (38 nəfərdən 8-i) müəyyən edilmişdir. Uzunmüddətli, dalğavari virus infeksiyası (Long-COVID) olan xəstələrin 25%-ində (16 nəfərdən 4-ü) mio-/perikardit əlamətləri müşahidə olunmuşdur.

Mio- və perikardit əlamətləri struktur-funksional göstəricilərin dəyişməsi ilə müşayiət olunmuşdur. Bu dəyişikliklər aşağıdakı kimi təsvir edilmişdir: sol qulaqcığın (SQ) genişlənməsi və sol qulaqcığın həcmi indeksinin (LAVI) $>28 \text{ ml/m}^2$ olması – (6 xəstə -23%), miokardın diffuz kontraktilliyinin azalması – (8 xəstə-30,8%), sol mədəcikin (SM) diastolik disfunksiyası – (12 xəstə- 46,2%). ƏQ-də virus mənşəli miokardit əlamətləri olmayan xəstələrdə struktur göstəricilər normal olmuş, lakin piylənmə və karbohidrat mübadiləsinin pozulması olanlarda SM-nin diastolik disfunksiyası müşahidə edilmişdir. Beləliklə ƏQ -da qalıq miokardit əlamətləri olan xəstələrdəki EXO dəyişiklikləri qalıq miokardit olmayanlardan fərqlənmişdir. 1-ci nəzarət qrupunda (NQ-1) 2-ci dərəcəli piylənmə və karbohidrat mübadilə pozuntusu olan xəstələrdə SM-nin diastolik funksiyası pozulmuşdur. Bu ƏQ-da miokardit əlamətləri olmayan, lakin piylənmə və karbohidrat mübadiləsi

pozğunluğu olan xəstələrlə bərabər sayda iştirakçıda rast gəlinmişdir: NQ-1-də 30,5% (18 nəfər), ƏQ-də isə 31,7% (20 nəfər). 2-ci nəzarət qrupunda bütün göstəricilər fizioloji normada olmuşdur.

Birinci tədqiqatdan 6 ay sonra ƏQ-da mio-/perikardit əlaməti olan xəstələrin yarısında (26 nəfərdən 13-ü) mio-/perikardit əlamətləri tamamilə geri sorulmuşdur. Nəticədə, struktur dəyişikliklər normaya qayıtmış və funksional göstəricilər bərpa olunmuşdur. Beləliklə, SQ-nin genişlənməsi olan 3 xəstədə, diffuz hipokineziyası olan 4 xəstədə və diastolik disfunksiyası olan 6 xəstədə göstəricilər normallaşmışdır.

ƏQ-da (26 xəstədən 13-ü) əvvəlcədən qalıcı mio-/perikardit əlamətləri olanlarda 6 ay sonra əvəzləyici fibrozun (ƏF) ilkin əlamətləri aşkarlanmışdır. Bu, sol mədəciyin qlobal və lokal hipokineziyası, eləcə də diastolik disfunksiyası ilə müşayiət edilmiş və SM-nin struktur və funksional göstəricilərində irəliləyən dəyişikliklərə səbəb olmuşdur. ƏQ-da mio-/perikardit əlaməti olmayan digər 20 xəstədə, əvvəllər qeyd edilmiş diastolik disfunksiya dəyişməz qalmışdır. NQ-1 ilə müqayisə göstərmişdir ki, bu vəziyyətin əsas səbəbi piylənmə və karbohidrat mübadiləsi pozğunluğu olmuşdur.

12 ay sonra ƏQ-də xəstələrin 19,1%-də (17 nəfər) əvvəllər mövcud olmayan SM hipertrofiyası aşkar edilmişdir; 14,6%-də (13 nəfər) SM-də fibroz zonaları, 9%-ində (8 nəfər) SQ genişlənməsi, 21,3%-də (19 nəfər) isə SM-nin diastolik disfunksiyası qeydə alınmışdır. Bu əlamətlərin əksəriyyəti atım fraksiyası qorunmuş ürək çatışmazlığının klinik simptomları ilə müşayiət olunmuşdur.

Biomarkerlər

2-ci nəzarət qrupunun göstəriciləri populyasiyanın norması olaraq qeydə alınmışdır. Başlanğıcda əsas qrupda (ƏQ)

iltihab biomarkerləri (CRP, IL-6) 40,4% (36) xəstədə yüksəlmişdir; bu zaman CRP və IL-6 arasında düz korrelyasiya müşahidə edilmişdir. Tromboz biomarkerlərindən D-dimer, fibrinogen və trombin 25% (22 nəfər), NTproBNP 10,1% (9 nəfər), TnT 20,2% (18 nəfər), MMP-9 isə 28% (25 nəfər) xəstədə yüksəlmişdir.

Nəzarət qruplarında, CRP və IL-6 istisna olmaqla, bütün göstəricilər normal həddə olmuşdur. 1-ci nəzarət qrupunda iltihab biomarkerləri 2-ci nəzarət qrupu ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək, lakin əsas qrupdakı dəyərlərdən aşağı olmuşdur.

6 ay sonra ƏQ-də əvvəlcə yüksəlmiş NTproBNP normaya qayıtmışdır. CRP-nin ortalama dəyəri başlanğıc dəyəri ilə müqayisədə azalmışdır, lakin 19% (17 xəstə) xəstədə yüksək qalmağa davam etmişdir. Tromboz biomarkerlərində əhəmiyyətli dəyişiklik müşahidə olunmamışdır.

12 ay sonra ƏQ-də bütün xəstələrdə CRP normallaşmış və nəzarət qrupları ilə müqayisədə fərqlənməmişdir. Lakin yüksək həssaslığa malik CRP (hsCRP) analizi göstərmişdir ki, SARS-CoV-2 ilə əvvəlcə yoluxmuş qrupda hsCRP səviyyəsi yüksək olmuşdur. IL-6 ümumi olaraq qrupda əhəmiyyətli dərəcədə azalma göstərmişdir. Başlanğıcda yüksək TnT olan xəstələrdə onun səviyyəsi 33%-də (6 nəfər) azalmış, 67%-də (12 nəfər) isə yüksək qalmağa davam etmişdir. Bu xəstələrdə sol mədəcik disfunksiyası müşahidə edilmişdir. Endotelin-1-in konsentrasiyası qrup üzrə ümumi olaraq dəyişməmiş, nəzarət qrupu ilə müqayisədə yüksəlmişdir. 12 ay sonra ƏQ-də MMP-9 səviyyəsi başlanğıc dəyəri ilə müqayisədə yüksəlmişdir.

Görüntüləmə metodları arasında əlaqə -

Ü-MRT, sağalma dövründən 3 aydan çox vaxt keçmiş xəstələrdə miokardda qalan subklinik iltihabı aşkar etməkdə exokardioqrafiya ilə müqayisədə daha yüksək informativlik nümayiş

etdirmişdir. 12 ay sonra Ü-MRT nəticələrinə əsasən miokarda fibroz zonaları (FZ) aşkar edilmiş xəstələrin bir qisminə ExoKQ ilə həmin seqmentlərdə sol mədəciyin yığılma qabiliyyətinin pozulması müşahidə edilmişdir.

Görüntüləmə metodları və biomarkerlər arasındakı əlaqə -

Ü-MRT nəticələri ilə araşdırılmış biomarkerlər arasında əlaqə müəyyən edilmişdir. CRP və IL-6 səviyyələri tam sorulmamış miokardit hallarında yüksəlmiş, MMP-9 isə İF və əvəzedici fibrozu ƏF olan xəstələrdə yüksək olmuşdur. İÖ-nün üstünlüyü ilə gedən miokard iltihabı CRP və IL-6-nın qrupun ortalamada dəyərinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olması ilə müşayiət olunmuşdur. İF zamanı isə kəskin faza zülallarının yüksək səviyyələri müşahidə edilməmiş, lakin proliferativ proseslərin artması, MMP-9-un yüksəlməsi ilə xarakterizə edilmişdir. Miokarditin tam gerilmədiyi mərhələdə bu zülalın səviyyəsində izlənilən üç dəfəyə qədər artım, əvəzləyici fibrozun yüksək ehtimalla inkişafını proqnozlaşdırmışdır (OR=2,5; CI 1,9-3,7; p=0,025).

Qalıq iltihab sol qulaqcığının (SQ) dilatasiyası, SM sistolik və diastolik disfunksiyası ilə əlaqələndirilmişdir. Bu xəstələrdə diastolik disfunksiya yalnız 1-ci nəzarət qrupu ilə oxşar xarakterdə olmuş və bu əsasən, piylənmə və karbohidrat mübadiləsi pozğunluğu olan şəxslərdə müşahidə edilmişdir. 1-ci nəzarət qrupunda biomarker profili əsas qrupdan əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmişdir.

CRP və IL-6 səviyyələrinə görə əsas qrup xəstələri kvartillərə bölünmüşdür. İltihab biomarkerləri aşağı kvartildə olan xəstələrdə exokardioqrafiya göstəriciləri, iltihab biomarkerləri yüksəlməyən xəstələrdən fərqlənməmişdir. İkinci kvartildə olan xəstələrdə başlanğıcda müşahidə edilən mio-/perikardit əlamətləri 6 ay ərzində tamamilə yox olmuşdur. Üst iki kvartildə olan xəstələrdə isə 6 ay ərzində fibroz zonaları inkişaf etmişdir.

Başlanğıcda yüksəlmiş MMP-9 80% həssaslıqla fibrozun inkişafını proqnozlaşdırmışdır.

12 ay sonra əsas qrupda sol mədəcikdə hipertrofiya və/və ya fibroz, sol qulaqcığının genişlənməsi, SM-nin diastolik disfunksiyası, qorunmuş ürək çatışmazlığı əlamətləri olan xəstələr müəyyən edilmişdir. Bu xəstələrdə klinik simptomlar müşahidə edilmiş və başlanğıcda epikardial yağın (2D echo), CRP, IL-6 və MMP-9-un səviyyələrinin yüksək olması diqqət çəkmişdir.

Öyrənilmiş amillərin proqnostik qiymətləndirilməsi

İltihab, tromboz, proliferasiya və endotel disfunksiyası (ED) biomarkerləri, ÜDX risk faktorları və görüntüləmə metodlarını (Ü-MRT və ExoKQ) daxil edən model qurulmuşdur. Nəticədə, aşağıdakı kriteriyaların kombinasiyaları müəyyən edilmişdir:

Səyirici aritmiya riski LAVI > 28 ml/m², IL-6 > 3,5 pq/ml, NT-proBNP > 125 pq/ml, piylənmə/Karbohidrat mübadiləsi pozğunluğu; Arterial hipertenziya riski -Piylənmə/KMP, ET-1 > 3,5 pq/ml;

Qorunmuş atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı riski LGE+, MMP-9 > 300 pq/ml, NT-proBNP > 125 pq/ml, Sol mədəcikdə fibroz zonalarının SM həcmnin > 10% olması ;

Kəskin koronar sindrom riski- Piylənmə/KMP, CRP > 15 mq/l , IL-6 > 4,5 pq/ml, ET-1 > 3,5 pq/ml, D-dimer > 0,70 mkq/ml olması.

YEKUN

COVID-19-dan sonrakı ilk 2-6 ayda gənclərin üçdə birində miokarda qalıcı iltihab əlamətləri izlənilirdi. COVID-19-dan sağaldıqdan sonra üç aydan artıq vaxt keçdikdə, miokardın virus mənşəli iltihabının vizual markerlərinin təsdiqlənməsində Ü-MRT ExoKQ ilə müqayisədə daha yüksək həssaslığa malikdir.

CRP və IL-6 arasındakı birbaşa korrelyasiya əlaqəsi SARS-CoV-2 tərəfindən törədilmiş sistemik iltihabın immun mənşəli olduğunu göstərir. CRP-nin ilkin səviyyəsinin xəstənin 12 ay sonrakı kliniki-funksional vəziyyəti ilə əlaqəsi, onun COVID-19 keçirmiş gənc şəxslərdə ÜDX-nin inkişafını proqnozlaşdırma potensialını nümayiş etdirir. Bir il ərzində miokardda baş verən struktur-funksional dəyişikliklər COVID-19-un şiddətindən asılı deyil.

ÜDX olmayan gənc şəxslərdə immun mexanizmlərin aktivləşməsi ön plana çıxır. Bu mexanizmlər miokard və damar endotelində davamlı təsir edir ki, bunun nəticəsi olaraq 12 ay ərzində fibroz, hipertrofiya və miokardın sistolik və diastolik disfunksiyası yaranır.

Çoxfaktorlu regression analiz metodu ilə erkən vizualizasiya əlamətlərinin nəticələrinə əsasən müəyyən edilmişdir ki, (sol qulaqcığın həcm indeksi, LGE, sol mədəcik miokardının kütlə indeksi, fibroz sahəsi və miokardda epikardial yağın həcmi, sol mədəcikin hipertrofiyasız gecikmiş relaksasiyası) endotel disfunksiyası, oksidləşdirici stres, proliferasiya və fibroz kimi immun mexanizmlərin aktivləşməsi ilə birlikdə, bir sıra biomarkerlərin (TnT, CRP, IL-6, MMP-9) ilkin yüksək titrləri gənc yaşda COVID-19 keçirmiş şəxslərdə ÜDX-in başlanğıcı ola bilər və onunla əlaqəli vəziyyətlər üçün mənfi proqnostik dəyərə malikdir.

Bu vəziyyətlərin inkişaf riski metabolizması pozulmuş şəxslərdə daha yüksəkdir.

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, təhlili

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 şifahi 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:

1. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular Implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020; 5 (7): 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
2. Farshidfar, F., Koleini, N. & Ardehali, H. Cardiovascular complications of COVID-19 // JCI Insight. 2021; 6 (13): e148980. doi: 10.1172/jci.insight.148980.
3. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: Cardiovascular findings across 277 postmortem examinations // Cardiovasc Pathol. 2021; 50: 107300. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107300
4. Song, W.-C. & FitzGerald, G. A. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement // J. Clin. Invest. 2020; 130: 3950–3953.
5. Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet 2020; 395: 1417–1418.
6. Pelle M.C., Zaffina I., Lucà S., et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Potential Mechanisms and Possible Therapeutic Options // Life (Basel). 2022 Oct 14; 12 (10):1605. doi: 10.3390/life12101605.
7. Engelen, S. E., Robinson, A. J. B., Zurke, Y. X. & Monaco, C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? // Nat. Rev. Cardiol. 2022; 19: 522–542.
8. Wang, Y. et al. Clonally expanding smooth muscle cells promote atherosclerosis by escaping efferocytosis and activating the complement cascade // Proc. Natl Acad. Sci. USA 2020; 117: 15818–15826.
9. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020; 5 (11): 1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
10. Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, Lalla SS, Khan-Kheil AM, et al. Persisting adverse ventricular remodeling in COVID-19 survivors: a longitudinal echocardiographic study // J Am Soc Echocardiogr. 2021; 34 (5): 562–566. doi: 10.1016/j.echo.2021.01.020. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Tangen J, Aukrust P, Barratt-Due A, Skulstad H, Edvardsen T. Reduced cardiac function by echocardiography in a minority of COVID-19 patients 3 months after hospitalization // J Am Soc Echocardiogr. 2022; 35 (2): 243–244. doi: 10.1016/j.echo.2021.10.014. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

THE PROGNOSTIC ROLE OF PRECLINICAL MARKERS OF MYOCARDIAL AND ENDOTHELIAL DAMAGE IN INDIVIDUALS RECOVERED FROM COVID-19

¹Nagiyev Y.G., ²Abdulalimova Kh.R.

¹ Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

² Baku Medical Plaza

E-mail: khatira.abdulalimova@gmail.com

Abstract

The long-term effects of COVID-19 on the cardiovascular system (CVS) in young individuals recovering in outpatient settings remain poorly investigated.

Myocardial and vascular endothelial damage caused by the virus can be better understood through the combined use of imaging techniques, such as cardiac magnetic resonance imaging (CMR) and echocardiography (EchoCG), along with the analysis of biomarkers indicative of this damage.

The study included individuals diagnosed in 2021 with mild to moderate SARS-CoV-2 infection confirmed by PCR, as well as control groups with negative PCR results for SARS-CoV-2. The study commenced during the first wave of the coronavirus pandemic in Azerbaijan. Recruitment was conducted between April and October 2021, with follow-ups continuing until June 2023. CMR imaging was performed during the first and final visits of patients and control participants. Other evaluations (EchoCG and blood sampling) were conducted at baseline and at six-month intervals, totalling three assessments.

Residual myocardial inflammation was observed in one-third of young patients within the first 2–6 months after COVID-19 infection. CMR was found to be superior to EchoCG in detecting signs of viral myocarditis. A regression model based on CVS risk factors, imaging techniques, and biomarkers enabled the identification of negative prognostic factors in young individuals recovering from COVID-19. The activation of endothelial dysfunction, oxidative stress, and proliferation mechanisms increases the risk of cardiovascular diseases (CVD) and related conditions in young COVID-19 survivors.

Key words: COVID-19, Cardiac MRI, Echocardiography, Endothelial dysfunction, Inflammation and fibrosis biomarkers

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДОКЛИНИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ВЫЗДОРОВЕВШИХ ОТ COVID-19

¹Нагиев Ю.Г., ²Абдулалимова Х.Р.

¹ Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

² Baku Medical Plaza

E-mail: khatira.abdulalimova@gmail.com

Резюме

Долгосрочные данные о последствиях коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) для сердца и сосудов у молодых амбулаторных пациентов скудны. Ценную информацию по этому вопросу может дать визуализация миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии сердца (К-МРТ) и эхокардиография (ЭхоКГ) в сочетании с изучением молекулярных биомаркеров, принимающих участие в реализации механизма повреждения этим вирусом миокарда и сосудистого эндотелия.

В это проспективное исследование в 2021 году были включены лица с подтвержденной ПЦР легкой и средней тяжести инфекцией SARS-CoV-2,

а также в качестве контроля – лица с подтвержденной отрицательной ПЦР и отрицательной серологией SARS-CoV-2.

Набор пациентов проводился во время первой волны пандемии коронавируса в Азербайджане с апреля по октябрь 2021 года. Наблюдение проводилось по июнь 2023 года. К-МРТ выполняли на первом и заключительном исследовательских визитах пациентов и контрольных лиц. Остальные исследования (ЭхоКГ и забор крови) выполняли на каждом исследовательском визите – исходно и дважды, с интервалом 6 месяцев. В первые 2–6 мес после COVID-19 у трети молодых пациентов наблюдается остаточное воспаление миокарда. CMRI превосходит ЭхоКГ по чувствительности выявления визуальных маркеров вирусного воспаления миокарда. Регрессионная модель, основанная на факторах риска ССЗ, методах визуализации и биомаркерах, позволила выявить негативные прогностические факторы у молодых людей, выздоровевших от COVID-19. Запуск иммунных механизмов эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и пролиферации повышают риск ССЗ и связанных с ними состояний у молодых людей, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, МРТ сердца, Эхокардиография, Эндотелиальная дисфункция, Биомаркеры воспаления и фиброза

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 meydici 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). İllumin 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:

Valideynlərin 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 heterozioqot 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 -ni 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 əlaqələndir. [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 biogenezi tənziqləyir. 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 təşkilatlararaşdırmanın 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

DOI: <https://doi.org/10.28942/atu.j.v5i1y2025.109>

ŞİZOAFFEKTİV VƏ NEVROLOJİ POZULMALAR FONUNDA ZAHILIQ DÖVRÜNÜN DEPRESSİYASI OLAN QADINLARDA HAMİLƏLİYİN GEDİŞAT XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Atamoğlanova G.K., Əliyeva E.M., Əsədov B.M., Əsədova Ş.Ş., Qaraşova M.A.

Azərbaycan Tibb Universiteti, I mamalıq və ginekologiya kafedrası

E-mail: bir.mamaliq.ginekoloq@gmail.com

Xülasə

Tədqiqatın məqsədi - şizoaffektiv və nevroloji pozulmalar fonunda zahılıq dövrünün depressiyası (ZDD) olan qadınlarda hamiləliyin gedişat xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi.

Məqsədə uyğun olaraq 22 müxtəlif şizoaffektiv və nevroloji pozulmalar fonunda zahılıq dövrünün ağır dərəcəli depressiyası olan qadınların xəstəlik tarixləri təhlil edilmişdir. Zəhli qadınların orta yaşı $25,74 \pm 1,1$ (18-43) yaş olmuşdur. Şizoaffektiv və nevroloji pozulmalar fonunda ZDD olan hamilələrin 100%-də xroniki stress sindromu, 100%-də hamiləlik müddətində tez-tez yaranan yorğunluq hissi, 90,9%-də hamiləlik müddətində generalizə olunmuş həyəcan hissi, 81,8%-də dölnün sağlamlığı ilə bağlı qorxu hissi, 77,3%-də panik ataklar, 68,2%-də yuxusuzluq, 59,1%-də vaxtından əvvəl doğuş təhlükəsi, 54,5%-də qorxulu düşükc, 50%-də diqqət yayınıqlığı olmuşdur. Aparılan tədqiqat nəticəsində müəyyən edilib ki, anamnezində şizoaffektiv və nevroloji pozulmaları olan qadınlara ZDD-nin yüksək risk amilidir.

Açar sözlər: Şizoaffektiv pozulmalar, dissosiativ konversion pozulmalar, somatoform nevroitik pozulmalar, zahılıq dövrünün depressiyası

GİRİŞ.

Ümümdünya xəstəliklər təsnifatına görə bir neçə gün müddətində eyni zamanda şizofrenik və affektiv simptomatika ilə özünü buruzə

verən epizodik psixi pozulmalar şizoaffektiv pozulmalar adlanır. Bu tutmalar nə şizofreniya, nə də manyakal depressiv pozulmaların kriteriyalarına aid deyil [1,2].

Qeyd etmək lazımdır ki, bu günə qədər şizoaffektiv pozulmaların (ŞAP) epidemiologiyası, etiologiyası, gedişat xüsusiyyətləri, müalicəsi haqqında elmi məlumatlar azdır və tərs mütənəsidir. Bu günə qədər şizoaffektiv pozulmaları şizofreniya və bipolar pozulmalardan ayrı olan müstəqil diaqnostik vahid kimi qəbul etmək haqqında müzakirələr gedir [2].

Şizoaffektiv pozulmaların klinikası hallüsinasiya, sayıqlama, düşünmə qabiliyyətinin pozulması kimi psixotik simptomlarla, depressiv və ya manyakal epizodlarla affektiv simptomların kombinasiyası ilə özünü biruzə verir [3,4].

Aparılan tədqiqatlara əsasən müəyyən edilib ki, şizoaffektiv pristupların inkişafında stress amili mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Eyni zamanda bu psixi patologiyanın əsasında çoxsaylı genetik dəyişikliklər durur [5,6,7,8].

Ədəbiyyat məlumatlarına görə şizoaffektiv (ŞAP) pozulmaların tezliyi 0,5-0,8% arasında tərəddüd edir [3,9,10]. Bəzi inkişaf etmiş Avropa ölkələrində bu göstərici 16-19%-ə qədər çatır [4,11].

Müasir şəraitində XBT-10-nun “şizofreniya, şizotipik, sayıqlama pozulmaları” bölməsində

müstəqil olaraq “şizoaffektiv pozulmalar” qeyd edilir (F-25). Təsnifata görə ŞAP manyakal (F-25.0), depressiv (F-25.1) və qarışıq (F-25.2) tiplərə bölünür.

Бобров Е.Г. и соавт. [11] tədqiqatlarına görə şizoaffektiv pozulmaların depressiv variantının rastgəlmə tezliyi 47,9%-dir. Elmi tədqiqatlara əsasən depressiv ŞAP ağırlıq dərəcəsinə görə yüngül, mülayim və ağır dərəcələrə bölünür. Yüngül dərəcəli depressiv epizodların rastgəlmə tezliyi – 16,6%, mülayim – 8,8%, ağır depressiv epizodlar isə - 12,5% qeyd edilir. Klinikada 10,4%-də depressiv epizodların subdiaqnostik əlamətləri müşahidə edilir. ŞAP əksər hallarda qadınlarda rast gəlinir [11,12].

Qeyd etmək lazımdır ki, ŞAP fonunda ZDD olan qadınlarda hamiləliyin gedişat xüsusiyyətləri öyrənilməyib. Problemin aktuallığını nəzərə alaraq hazırkı tədqiqatın məqsədi təyin edilib.

TƏDQIQATIN MƏQSƏDİ.

Şizoaffektiv və nevroloji pozulmalar fonunda ZDD olan qadınlarda hamiləliyin gedişat xüsusiyyətləri.

Kliniki material və müayinə metodları.

Məqsədə uyğun olaraq 22 müxtəlif şizoaffektiv pozulmalar fonunda ZD-nin ağır dərəcəli depressiyası olan qadınların xəstəlik tarixləri

təhlil edilmişdir. Qadınlar 3 saylı şəhər klinik xəstəxanasının psixiatriya şöbəsində müalicə alıblar və onların xəstəlik tarixləri təhlil edilmişdir. Zəhı qadınların orta yaşı $25,74 \pm 1,1$ (18-43) yaş olmuşdur. Retrospektiv müayinəyə görə zəhı qadınların somatik anamnezi öyrənilmişdir. Alınan nəticələr cədvəldə təqdim edilmişdir.

Cədvəl 1. Zahılıq dövründə ŞAP pozulmalar fonunda zahılıq dövrünün depressiyası olan qadınlarda somatik xəstəliklərin tezliyi (retrospektiv materiala görə)

Xəstəliklər	Müt.	%	Xəstəliklər	Müt.	%
Qızılca	10	8,7	Anemiya	11	9,6
Suçiçəyi	7	6,1	Hiperacid qastrit	16	13,9
Məxmərək	13	11,3	Şizoaffektiv pozulmalar	6	5,2
KRVI	20	17,4	Şizofreniya (müxtəlif forma)	6	5,2
Çəpgözlük	1	0,9	Dissosiativ konversion pozuntu	4	3,5
Appendisit appendektomiya	1	0,9	Somatoform nevroitik pozuntular	2	1,7
AİDS	1	0,9	Epilepsiya	4	3,5
Alabəzək dəmrov	1	0,9	Travmalar (başbeyin travması)	2	1,7
Toksiki allergik dermatit	1	0,9			
Xroniki tonzillit, tonsilloektomiya	7	6,1			
Xroniki xoleosistit	2	1,7			

Qeyd: 1. 100% - keçirilən xəstəliklərin ümumi sayı 2. KRVI – kəskin respirator virus infeksiyası

Cədvəldən göründüyü kimi, psixiki pozulmalar fonunda ağır dərəcəli depressiya olan qadınlarda 26,1% tezliklə uşaq infeksiyon xəstəlikləri, 17,4% - tezliklə KRVI, 13,9% tezliklə hiperacid qastrit, 15,6% tezliklə psixiki xəstəliklər qeyd olunur, o cümlədən şizofrenik pozulmalar 5,2% tezliklə, dissosiativ konversion pozulmalar 3,2%, şizofreniyanın müxtəlif formaları 5,2%, epilepsiya 3,5% tezliklə somatoform nevroitik pozuntular 1,7% tezliklə qeyd edilir.

Alınan nəticələr statistik işləməyə məruz qalmışdır. Qrup göstəriciləri variasiya sırasında yerləşdirilmişdir. Hər qrup üçün orta qiymət (M), orta qiymətin orta kvadratik meyli (λ^2), onun standart xətası (Se), eyni zamanda sıraların minimal (min) və maksimal (max) qiymətləri müəyyən olunmuşdur. Statistik işləmə orta qiymətin parametrik və qeyri-parametrik üsullarla hesablanması üçün nəzərdə tutulmuş “Statgraph” proqramı tətbiq etməklə aparılmışdır.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏSİ.

Aparılan tədqiqata 22 müxtəlif şizoaffektiv pozulmalar fonunda Bakı şəhəri 3 saylı klinik xəstəxanasının psixiatriya şöbəsində müayinə və müalicə alan qadınların xəstəlik tarixləri təhlil edilmişdir. Bu qadınların anamnezi, keçirdikləri xəstəliklər, reproduktiv funksiyanın xüsusiyyətləri, hazırkı və doğuşun gedişatı öyrənilmişdir. Təyin edilmişdir ki, 22 xəstənin 14-ü (63,3%) ilk hamiləlik 18-də isə (36,4%) təkrar hamiləlik olmuşdur.

Retrospektiv tədqiqatda daxil olan qadınların anamnezini təhlil edərkən müəyyən edilmişdir ki, 22 xəstənin 6-da (27,3%) ŞAP, 6-da (27,3%) müxtəlif formalı şizofreniya, 4-də (18,2%) dissosiativ-konversion pozuntu, 2-də (9,1%) somatik-nevroitik pozulmalar, 4-də (18,2%) epilepsiya, 2-də isə (9,1%) baş-beyin travmaları fonunda psixoloji durumun pozulmaları qeyd edilmişdir.

Retrospektiv materiala müxtəlif tezliklə rast gəlinən şizoaffektiv pozulmalar fonunda ZDD olan daxil edilmişdir.

Bu qadınlarda hamiləliyin gedişat xüsusiyyətlərinə görə:

- Erkən toksikoz 6 (27,3%);

- Qorxulu düşük 12 (54,5%);
- Vaxtından əvvəl doğuş təhlükəsi 13 (59%);
- Dölün bətn daxili xroniki hipoksiyası 8 (36,3%);
- Normal yerləşən ciftin vaxtından əvvəl ayrılması 3 (13,6%);
- Preeklampsiya (yüngül və orta dərəcəli) 8 (36,3%);
- Epileptik qıcolmalar, antikonvulsiv preparatların qəbulu 4 (18,2%);
- Hamiləlik müddətində dölün sağlamlığı ilə bağlı qorxu hissi 18 (81,8%);
- Panik ataklar 17 (23,3%);
- Hamiləlik müddətində generalizə olunmuş həyəcan hissi 20 (90,9%);
- Xroniki stress vəziyyəti 22 (100%);
- Arada bir özünü biruzə verən aqressiya 5 (22,7%);
- Ağlağanlıq 9 (40,9%);
- Yuxusuzluq 15 (68,2%);
- Hestasion hipertenziya 3 (13,6%);
- Həkim tərəfindən təyin olunan müalicəyə şübhə hissi 4 (18,2%);
- Simptomsuz bakteriuriya 6 (27,3%);
- Hestasion piolonefrit 3 (13,6%);
- Hamiləlik müddətində tez-tez yaranan yorğunluq hissi 22 (100%);
- Diqqət yayınlığı 11 (50%);
- Tormozlanma 5 (22,7%);
- Düşüncə pozğunluğu 3 (13,6%);
- Epizodik olaraq görmə və iybilmə ilə bağlı hallüsinasiyalar 2 (9,1%);
- Əslində olmayan hadisələrlə bağlı sayıqlamalar 5 (22,7%);
- Pis xəbər eşitmə ehtimalının qorxusu 7 (31,8%);
- Hipomaniya (yüngül dərəcəli maniya) 3 (13,6%).

Aparılan tədqiqat nəticəsində təyin edilmişdir ki, 22 şizoaffektiv pozulmalar fonunda ZDD olan qadınların hamiləlik müddətində

hamısında xroniki stress sindromu (100%), tez-tez yaranan yorğunluq hissi (100%) qeyd edilmişdir. Eyni zamanda 22 xəstənin 20-də (90,9%) generalizə olunmuş həyəcan hissi, 18-də (81,8%) dölün sağlamlığı ilə bağlı qorxu hissi, 17-də (77,3%) panik ataklar, 15-də (68,2%) yuxusuzluq, 13-də (59,1%) vaxtından əvvəl doğuş təhlükəsi, 12-də (54,5%) qorxulu düşük, 11-də (50%) diqqət yayınlığı təyin edilmişdir.

Beləliklə, şizoaffektiv və nevroloji pozulmalar fonunda ZDD olan qadınlarda hamiləlik müddətində xroniki stress sindromu, tez-tez yaranan yorğunluq hissi, generalizə olunmuş həyəcan hissi, dölün sağlamlığı ilə bağlı qorxu hissi, panik ataklar, yuxusuzluq, vaxtından əvvəl doğuş təhlükəsi, qorxulu düşük, diqqət yayınlığı təyin olmuşdur.

Aparılan tədqiqat nəticəsində təyin edilmişdir ki, anamnezində şizoaffektiv pozulmaları ZDD-nin ehtimalını artırır və yüksək risk amili kimi qiymətləndirilə bilər.

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, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarə edilməsi, 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 təşkilatlararaşdırmanın 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 şifahi 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.

ƏDƏBİYYAT

1. Abrams D.J., Rojas D.C., Arciniegas D.B. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2008, №4, p.1089-1109.
2. Шашкова Н.Г., Сальникова Л.И., Кирьянова Е.М. Шизоаффективное расстройство: современное состояние вопроса // *Социальная и клиническая психиатрия*. Москва, 2022, т.32, №3, с.63-72.
3. Malaspina D., Owen M.J., Heckers S. Schizoaffective disorder in the DSM-5 // *Schizophr. Res.*, 2013.
4. Wilson J.E., Nian H., Heckers S. The schizoaffective disorder diagnosis: a conundrum in the clinical setting // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin.Neurosci.*, 2014, vol.264, p.29-34.
5. Horsch A., Garthus-Niegel S., Ayers S., Chandra P. Childbirth-related posttraumatic stress disorder: definition, risk factors, pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment // *Am.J.Obstetrics and Gynecology*, 2024, p.1116-1127.

6. Heyne C.S., Kazmierozak M., Souday R. Prevalence and risk factors of birth-related posttraumatic stress among parents: a comparative systematic review and meta-analysis // *Clin Psychol Rev*, 2022, №94, p.102-157.
7. Shiva L., Desai G., Satyanarayana V.A., Venkataram P., Chandra P.S. Negative childbirth experience and post-traumatic stress disorder – a study among postpartum women in south India // *Front Psychiatry*, 2021, 12, p.640014.
8. Dekel S., Ein-Dor T., Dishy G.A., Mayopoulos P.A. Beyond postpartum depression posttraumatic stress-depressive response following childbirth // *Arch Womens Ment Health*, 2020, №22, p.557-564.
8. Madre M., Canales-Rodriguez E.J., Ortiz-Gil J., Murru A., Torrent C. Neuropsychological and neuroimaging underpinnings of schizoaffective disorder: a systematic review // *Acta Psychiatr. Scand*, 2016, vol.134, №1, p.16-30.
10. Parker D.A., Hamm J.P., McDowell J.E., Keedy S.K. Gershon

E.S. Auditory steady-state EEG response across the schizo-bipolar spectrum // *Schizophr. Res.*, 2019, №4, p.14.

11. Бобров А.С., Рожкова М.Ю., Рожкова Н.Ю. Депрессивное шизоаффективное расстройство (типология манифестных приступов) // *Журнал неврологии и психиатрии*, 2013, №3, с.15-20.

12. Salamon S., Santelmann H., Franklin J., Baethge C. Test-retest reliability of the diagnosis of schizoaffective disorder in childhood and adolescence – A systematic review and meta-analysis // *J. Affect. Dis.*, 2021, vol.295, p.1251-1258.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У РОДИЛЬНИЦ С ПОСЛЕРОДОВОЙ ДЕПРЕССИЕЙ НА ФОНЕ ШИЗОАФФЕКТИВНЫХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Атамогланова Г.К., Алиева Э.М., Асадов Б.М., Асадова Ш.Ш., Гарашиова М.А.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра Акушерства и гинекологии 1

E-mail: bir.mamaliq.ginekoloq@gmail.com

Резюме

Проведено ретроспективное исследование историй болезни 22 родильниц с послеродовой депрессией, находящихся на лечении в психиатрическом отделении 3 клинической больницы г.Баку. Средний возраст родильниц составил $25,74 \pm 1,1$ (18-43) лет.

У 100% родильниц с ПД на фоне шизоаффективных и неврологических расстройств отмечается наличие синдрома хронического стресса, усталость. У 90,9% беременных наличие чувства тревоги, у 81,8% страх за состояние здоровья плода, у 77,3% женщин наличие панических атак, у 68,2% наличие бессонницы, у 59,1% угроза преждевременных родов, у 54,5% угроза выкидыша, у 50% рассеянность. Исследование позволило выявить, что наличие в анамнезе рожениц шизоаффективных и неврологических расстройств является фактором высокого риска развития послеродовой депрессии.

Ключевые слова: шизоаффективное расстройство, диссоциативные конверсионные расстройства, соматоформные неврологические расстройства, послеродовая депрессия.

FEATURES OF PREGNANCY COURSE IN POSTPARTUM WOMEN WITH POSTPARTUM DEPRESSION AGAINST THE BACKGROUND OF SCHIZOAFFECTIVE AND NEUROLOGICAL DISORDERS

Atamoglanova G.K., Aliyeva E.M., Asadov B.M., Asadova Sh.Sh., Garashova M.A.

Azerbaijan Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology I

E-mail: bir.mamaliq.ginekoloq@gmail.com

Abstract

Aim of study was the investigation of the course of pregnancy in postpartum women with postpartum depression against the background of schizoaffective and neurological disorders.

A retrospective study was conducted on the medical records of 22 postpartum women with postpartum depression who were receiving treatment in the

psychiatric department of the 3rd Clinical Hospital in Baku. The average age of the women was 25.74 ± 1.1 years (range: 18–43 years).

In 100% of postpartum women with depression on the background of schizoaffective and neurological disorders, chronic stress syndrome and fatigue were observed. Anxiety was present in 90.9% of cases, fear for the health of the fetus in 81.8%, panic attacks in 77.3%, insomnia in 68.2%, risk of premature birth in 59.1%, threat of miscarriage in 54.5%, and distraction in 50%. The study revealed that a history of schizoaffective and neurological disorders in postpartum women is a significant risk factor for developing postpartum depression.

Keywords: *Schizoaffective disorder, dissociative conversion disorders, somatoform neurological disorders, postpartum depression.*

DOI: <https://doi.org/10.28942/atu.j.v5i1y2025.108>

İZONİAZİDƏ DAVAMLI AĞCIYƏR VƏRƏMİ OLAN XƏSTƏLƏRİN MÜXTƏLİF MÜALİCƏ SXEMLƏRİNİN EFFEKTİVLİYİ

*Bayramov R.İ.**Azərbaycan Tibb Universiteti, Ağciyər xəstəlikləri kafedrası**E-mail: rafi-q-bayramov@mail.ru*

Xülasə

Məqalədə izoniazidə davamlı ağciyər vərəmi olan xəstələrin müxtəlif kimyəvi terapiya sxemlərinin effektivliyinin qiymətləndirilməsi haqqında məlumat verilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, müalicənin effektivliyinin eyni olması ilə izoniazidə davamlı ağciyər vərəmi olan xəstələrin qısa müddətli dörd komponentli (inyeksiyasız) müalicə sxemi standart, beş komponentli (inyeksiya ilə) müalicə sxemi ilə müqayisədə 3-4 dəfə ucuz başa gəlir. Kimyaterapiya rejimlərinin effektivliyinin qiymətləndirilməsi zamanı intensiv müalicə mərhələsinin sonunda (3 aydan sonra) I qrupda 38/40 (95,0%) xəstədə, II qrupda isə 35/36 (97,2%) xəstədə abasilləşmə olmuş, müalicə kursu nəticəsində I qrupda 34/40 (85,0%), II qrupda isə 31/36 (86,1%), $p > 0,05$ xəstədə dağılma boşluqlarının bağlanması müəyyən edilmişdir.

İki fərqli rejimlə Hr-TB xəstələrin müalicəsinin nəticələri arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərqlər olmamışdır: effektiv nəticə I qrupda 35/40 (87,5%), II qrupda isə 32/36 (88,9%), $p > 0,05$ xəstədə qeydə alınıb.

Beləliklə, hər iki qrupda aparılan müalicə rejimlərinin effektivliyinin yaxın olması həm tibbi, həm də iqtisadi səmərəlilik baxımından beş komponentli müalicə rejiminin dörd komponentli, inyeksiyasız müalicə rejimi ilə əvəz olunmasının məqsəduyğun olduğunu əsaslandırır.

Açar sözlər: ağciyər vərəmi, izoniazidə davamlı, müalicə

GİRİŞ

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatına əsasən 2023-cü ildə dünyada təxminən 10,8 milyon insan, o cümlədən 6,0 milyon kişi, 3,6 milyon qadın və 1,3 milyon uşaq vərəmlə xəstələnmiş, 1,25 milyon insan (o cümlədən 161 000 İİV-li xəstə) vərəmdən dünyasını dəyişmişdir [1,3]. Belə ki, dünyada yoluxucu xəstəliklərdən ölüm səbəbləri arasında birinciliyin üç il ərzində koronavirus xəstəliyi (COVID-19) ilə əvəz olunmasından sonra, yenə də vərəm xəstəliyi öz “liderliyini” bərpa etmişdir [3,4]. O, həmçinin İİV-ə yoluxmuş insanlar arasında və dərmanlara davamlı törədicilər səbəbindən ölümlərin əsas səbəbidir [1,2]. Vərəmin multirezistent formaları ictimai səhiyyə və sağlamlığın qorunması baxımından ciddi təhlükə olaraq qalır. 2023-cü ildə dünyada dərmana davamlı vərəm xəstələrinin hər 5 nəfərindən yalnız 2-nin müalicə qəbul etməsi mümkün olub [3,4].

2030-cu ilə qədər vərəm epidemiyasına son qoymaq Birləşmiş Millətlər Təşkilatının (BMT) Dayanıqlı İnkişaf Məqsədlərinin sağlamlıq hədəflərindən biridir. 2023-cü ildə BMT-nin Vərəm üzrə Yüksək Səviyyəli Görüşündə 2027-ci ilədək razılaşdırılmış global hədəfə nail olmaq üçün vərəmin profilaktikası,

diagnostikası, müalicəsi və xəstələrə xidmət üçün hər il 22 milyard ABŞ dolları lazımdır. Göründüyü kimi hələ də vərəm dünyada global sosial-iqtisadi və tibbi problem olaraq qalmaqdadır [3,4].

Vərəmin müalicəsinin uğursuzluğunun əsas səbəblərindən biri də xəstəliyi törədən *M. tuberculosis*-in dərmanlara rezistent formalarının olmasıdır. Vərəm əleyhinə dərmanlara qarşı rezistentliyin çox rast gəlinən formalarından biri də əsas vərəm əleyhinə dərmanlardan biri olan izoniazidə rezistentliyin olmasıdır. Bu forma rifampisinə qarşı qorunan həssaslıqla, ÜST tərəfindən ayrıca qrupa ayrılaraq izoniazidə davamlı vərəm (Hr-TB) kimi qeyd edilir. ÜST-in məlumatına görə, Hr-TB dünyada yayılmasına görə vərəm xəstələrinin 5-11%-ni təşkil edir. Ədəbiyyatlarda Hr-TB haqqında, onun müxtəlif kimyəvi terapiya rejimləri və davam etmə müddəti, müqayisəsi haqqında kifayət qədər məlumat yoxdur.

TƏDQIQATIN MƏQSƏDİ

İzoniazidə davamlı ağciyər vərəmi olan xəstələrin müxtəlif kimyəvi terapiya sxemlərinin effektivliyinin qiymətləndirilməsidir.

MATERIALAR VƏ METODLAR

Qarşıya qoyulan vəzifəni icra etmək üçün 76 nəfər izoniazidə davamlı ağciyər vərəmi olan xəstə üzərində tədqiqat aparılıb. Onlardan 36 nəfər (I qrup) inyeksiya formasında preparat olmadan rifampisin, pirazinamid, etambutol və moksifloksasin (dörd komponentli inyeksiyasız sxem), qalan 40 xəstə (II qrup) isə standart kimyaterapiya rejimi ilə rifampisin, pirazinamid, etambutol, moksifloksasin və amikasin qəbul etmişdir. Bütün xəstələr

bakteriya ifraz edənlər olmuşdur. Xəstələrdə müalicənin effektivliyi 5,5-6,5 aylıq kimyəvi terapiya (180 ± 20 doza) əsasında qiymətləndirilmişdir. II qrupda olan xəstələr 3 ay amikasin qəbul etmiş, qalan müddətdə per os dörd preparatla (rifampisin, pirazinamid, etambutol və moksifloksasin) müalicəni davam etdirmişdir. Müalicənin effektivlik meyarları mikobakteriya ifrazının kəsilməsinin tezliyi və vaxtı, radioloji müayinələrlə ağciyərlərdəki destruktiv dəyişikliklərin involyusiyası olmuşdur. Nəticələrin statistik təhlili Statistica

6.0 proqram paketindən istifadə etməklə aparılmışdır. Qruplar arasındakı fərqlər Pirsonun χ^2 kriteriyasından istifadə etməklə müəyyən edilmişdir. Göstəricilər arasında fərq $p < 0.05$ olduqda statistik dürüst hesab olunmuşdur.

TƏDQIQAT NƏTİCƏLƏRİ

Hər iki qrupda kişilər üstünlük təşkil etmişdir: I qrupda – 34/40 (85%) xəstələr, II qrupda – 27/36 (75%) xəstə, ($p > 0.05$). Xəstələrin yaş tərkibinin təhlili zamanı hər iki qrupda 30-39 yaşda olan xəstələr üstünlük təşkil etmişdir: I qrupda – 11/40 (27,5%) xəstə, II qrupda – 10/36 (27,8%), ($p > 0.05$). Bundan bir qədər az isə 40-49 yaş qrupunda xəstələr olmuşdur: I qrupda – 10/40 (25,0%) xəstə, II qrupda – 8/36 (22,2%), ($p > 0.05$).

Hər iki qrupda infiltrativ ağciyər vərəmi üstünlük təşkil etmişdir: I qrupda – 29/40 (72,5%) xəstə, II qrupda – 26/36 (72,2%), ($p > 0.05$); səpələnmiş ağciyər vərəmi müvafiq olaraq 8/40 (20,0%) və 7/36 (19,4%), ($p > 0.05$); fibroz-kavernoz ağciyər vərəmi isə müvafiq olaraq 3/40 (7,5%) və 3/36 (8,3%) xəstədə

($p > 0.05$) aşkar edilmişdir. Rentgenoloji müayinə zamanı ağciyər toxumasında destruktiv dəyişikliklər I qrupda 30/40 (75,0%) və II qrupda isə 26/36 (72,2%) xəstədə ($p > 0.05$) müəyyən edilmişdir. Diametri 2 sm-ə qədər olan dağılma boşluqları I qrupda 17/30 (56,7%) xəstədə, II qrupda isə 15/26 (57,7%), $p > 0.05$; diametri 2-4 sm olan dağılma boşluqları – müvafiq olaraq 8/30 (26,7%) və 6/26-da (23,1%), $p > 0.05$; 4 sm-dən böyük diametrlı dağılma boşluqları isə müvafiq olaraq 5/30 (16,6%) və 5/26 (19,2%) xəstədə müəyyən edilmişdir.

Hər iki qrupda həm ilk dəfə aşkar olunan xəstələr müəyyən edilmiş: I qrupda – 25/40 (62,5%), II qrupda – 23/36 (63,9%), həm də əvvəllər 1 aydan çox müalicə qəbul etmiş xəstələr: I qrupda 15/40 (37,5%), II qrupda – 13/36 (36,1%), ($p > 0.05$) olmuşdur. Beləliklə, hər iki qrupdakı xəstələr arasında cins, yaş və klinik göstəricilər baxımından əhəmiyyətli statistik fərqlər yox idi ki, bu da müxtəlif kimyaterapiya rejimlərinin səmərəliliyini obyektiv qiymətləndirməyə imkan verdi.

Cədvəl 1. Tədqiqat qrupları üzrə aparılan müalicə zamanı basil ifrazının kəsilməsi

Basil ifrazının kəsilmə müddəti		I qrup n=40	II qrup n=36	$P\chi^2$
Müalicənin 1 ayının sonunda basil ifrazı kəsilənlər	abs.	32	29	>0,05
	%	80,0%	80,6%	
	95% Dİ	75,48-84,97	75,95-85,24	
Müalicənin 2 ayının sonunda basil ifrazı kəsilənlər	abs.	36	33	>0,05
	%	90,0%	91,7%	
	95% Dİ	84,97-95,89	85,06-96,68	
Müalicənin 3 ayının sonunda basil ifrazı kəsilənlər	abs.	38	35	>0,05
	%	95,0%	97,2%	
	95% Dİ	93,21-97,09	94,98-98,91	
Müalicənin 3 ayının sonunda VMB (+) olanlar	abs.	2	1	>0,05
	%	5,0%	2,8%	
	95% Dİ	4,72-5,28	2,78	

Kimyaterapiyanın effektivliyini qiymətləndirmək üçün, kultural üsulla basil ifrazetmənin kəsilməsinin tezliyi və vaxtının təhlili aparılmışdır (Cədvəl 1).

Cədvəldən göründüyü kimi hər iki qrupda bakteriya ifrazının kəsilməsinin tezliyivə müddəti arasında statistik əhəmiyyətli fərq

yoxdur. İntensiv müalicə mərhələsinin sonunda (3 aydan sonra) I qrupda 38/40 (95,0%) xəstədə, II qrupda isə 35/36 (97,2%) xəstədə abasilləşmə olmuşdur. Buradan aydın olur ki, müalicə sxeminə intensiv müalicə mərhələsində inyeksion preparatın (amikasin) əlavə edilməsi mikobakteriya ifrazının kəsilməsinin tezliyinə əhəmiyyətli təsir etmir.

Cədvəl 2. Tədqiqat qrupları üzrə aparılan müalicə zamanı ağciyərlərdəki dağılma boşluqlarının bağlanması

Dağılma boşluqlarının bağlanma müddəti		I qrup n=40	II qrup n=36	$P\chi^2$
Müalicənin intensiv mərhələsinin (3 ay) sonunda	abs.	12	11	>0,05
	%	30	30,5	
	95% Dİ	24,75-35,86	23,97-36,12	
Müalicə kursunun sonunda (180±20 doza)	abs.	34	31	>0,05
	%	85,0	86,1	
	95% Dİ	76,32-93,84	76,98-94,26	

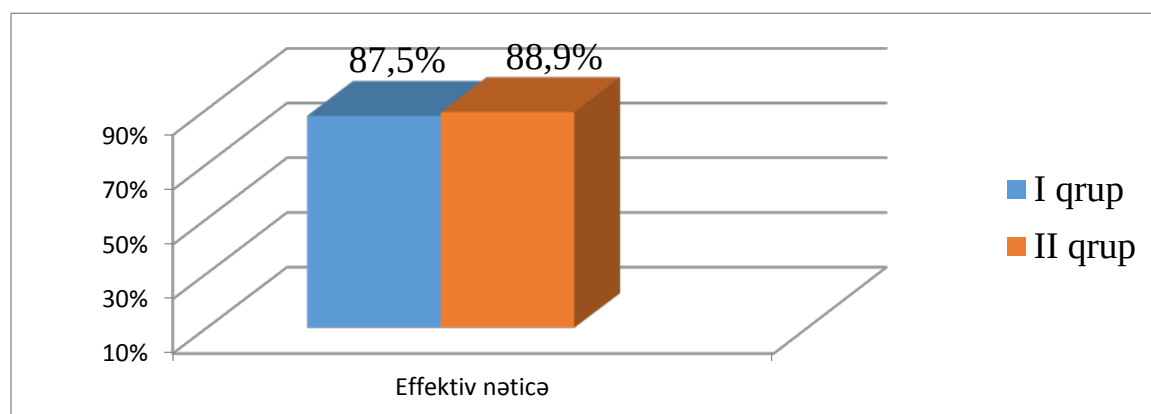
Müalicənin sonunda destruktiv boşluqların bağlanmasına əsasən kimyaterapiya rejimlərinin effektivliyinin qiymətləndirilməsi zamanı I qrupda 34/40 (85,0%), II qrupda isə 31/36 (86,1%), $p>0,05$ xəstədə dağılma boşluqlarının bağlanması müəyyən edilmişdir (Cədvəl 2).

İki fərqli rejimlə Hr-TB xəstələrin müalicəsinin nəticələri arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərqlər olmamışdır: effektiv nəticə I

qrupda 35/40 (87,5%), II qrupda isə 32/36 (88,9%), $p>0,05$ xəstədə qeydə alınıb (Şəkil 1).

Bu xəstələrin müalicə bitdikdən sonrakı iki illik dispanser müşahidəsi zamanı müəyyən edilmişdir ki, I qrupda effektiv müalicə olunan xəstələrdə 2/35 (5,7%) xəstədə residiv olmuş, 1 xəstə müxtəlif səbəblərdən dünyasını dəyişmişdir. II qrupda effektiv müalicə olunan xəstələrdən 2/32-də (6,3%) residiv qeydə alınmış, 2 xəstə müxtəlif səbəblərdən dünyasını dəyişmişdir ($p>0,05$)

Şək. 1. Tədqiqat qrupları üzrə aparılan müalicənin effektivliyi



Hər iki qrupda aparılan müalicə rejimlərinin effektivliyinin yaxın olması həm tibbi, həm də iqtisadi səmərəlilik baxımından beş komponentli müalicə rejiminin dörd komponentli, inyeksiyasız müalicə rejimi ilə əvəz olunmasının məqsədəuyğun olduğunu əsaslandırır. Dörd komponentli, inyeksiyasız müalicə rejiminin standart, inyeksiya daxil edilməklə beş preparatla aparılan müalicəyə nisbətən daha ucuz başa gəlməsi (3-4 dəfə), həmçinin xəstələr tərəfindən əzələ daxili inyeksiyaların uzun müddətli istifadəsinin xoş qarşılanmaması və bu səbəbdən müalicəyə sadıqlıyının pozulmasına səbəb olması da nəzərdən qaçmamalıdır.

YEKUN

Beləliklə, hər iki qrupda aparılan müalicə rejimlərinin effektivliyinin yaxın olması həm tibbi, həm də iqtisadi səmərəlilik baxımından beş komponentli müalicə rejiminin dörd komponentli, inyeksiyasız müalicə rejimi ilə əvəz olunmasının məqsədəuyğun olduğunu əsaslandırır.

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, təhlili 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 şifahi 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

1. Bayramov R.I., Ismailzada J.M., Hamzayeva R.I., Irzayeva A.E., Naghieva U.B. Drug resistance in patients with unsuccessful treatment pulmonary tuberculosis - 27 National Congress on

Respiratory Diseases. St. Petersburg; 2017. P. 145.

2. Jenkins, H. E. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children /H. E. Jenkins, C. M. Yuen // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2018. - Vol. 22 № 5. - P. 3-6. DOI: 10.5588/ijtld.17.0357.

3. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>

4. <https://www.who.int/ru/news/item/29-10-2024-tuberculosis-resurges-as-top-infectious-disease-killer>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, УСТОЙЧИВЫМ К ИЗОНИАЗИДУ

Байрамов Р.И.

Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра Легочные болезни

E-mail: rafiq-bayramov@mail.ru

Резюме

При одинаковой эффективности лечения краткосрочная четырехкомпонентная (безинъекционная) схема лечения больных туберкулезом легких, устойчивым к изониазиду, обходится в 3–4 раза дешевле стандартной пятикомпонентной (инъекционной) схемы лечения. При оценке эффективности режимов химиотерапии, в конце фазы интенсивного лечения (через 3 месяца) абсцелизация наступила у 38/40 (95,0%) больных I группы и у 35/36 (97,2%) больных II группы. Закрывание полостей распада в результате проведенного курса лечения отмечено у 34/40 (85,0%) пациентов в I группе и у 31/36 (86,1%) пациентов во II группе, $p > 0,05$.

Статистически значимых различий между результатами лечения больных ТБ-Нг по двум различным схемам не выявлено: эффективные результаты зафиксированы у 35/40 (87,5%) пациентов в I группе и у 32/36 (88,9%) пациентов во II группе, $p > 0,05$.

Таким образом, одинаковая эффективность схем лечения в обеих группах обосновывает целесообразность замены пятикомпонентной схемы лечения на четырехкомпонентную безинъекционную схему лечения как с точки зрения медицинской, так и экономической эффективности.

Ключевые слова: туберкулез легких, устойчивость к изониазиду, лечение

THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT TREATMENT REGIMENS IN PATIENTS WITH ISONIAZID-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

Bayramov R.I.

Azerbaijan Medical University, Department of Lung Diseases

E-mail: rafiq-bayramov@mail.ru

Abstract

With the same treatment efficacy, a short-term four-component (non-injection) treatment regimen for patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis is 3-4 times cheaper than a standard five-component (injection) treatment regimen. When assessing the effectiveness of chemotherapy regimens, at the end of the intensive treatment phase (after 3 months), abasilation occurred in 38/40 (95.0%) patients in group I and 35/36 (97.2%) patients in group II, and as a result of the treatment course, the closure of the decay of cavities was determined in 34/40 (85.0%) patients in group I and 31/36 (86.1%) patients in group II, $p > 0.05$. There were no statistically significant differences between the results of the treatment of Hr-TB patients with two different regimens: an effective result was detected in 35/40 (87.5%) patients in group I and 32/36 (88.9%) patients in group II, $p > 0.05$.

Thus, the similar effectiveness of the treatment regimens in both groups justifies the feasibility of replacing the five-component treatment regimen with a four-component, injection-free treatment regimen, both in terms of medical and economic efficiency.

Keywords: pulmonary tuberculosis, isoniazid-resistant, treatment

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v5i1y2025.107>

STAGED AUTOLOGOUS RECONSTRUCTION IN ADVANCED STAGE BREAST CANCER: A CASE REPORT

Cenk Yazkan, Elvin Tanriverdi

General Surgery Department, Mugla Sitki Kocman University, Mugla, Turkey

E-mail: cenkyazkan@mu.edu.tr

Abstract

Advanced stage breast cancer frequently requires a collaborative, multidisciplinary treatment plan, including surgical intervention and reconstructive procedures. Modified radical mastectomy (MRM), often used for local tumor control, can significantly impact a patient's body image and psychosocial well-being. This case report explores a complex scenario involving progressive autologous breast reconstruction in a 44-year-old woman diagnosed with invasive ductal carcinoma, extensive cutaneous involvement, and bone metastasis. Following MRM, the initial reconstructive attempt using a split-thickness skin graft failed due to graft necrosis. Subsequently, a second-stage reconstruction employing a latissimus dorsi myocutaneous flap led to a successful recovery, allowing the patient to continue adjuvant therapies without delay. This case emphasizes the importance of individualized surgical strategies and multidisciplinary coordination in reconstructing advanced-stage breast cancer defects.

Keywords: Locally advanced breast cancer, autologous flap reconstruction, modified radical mastectomy, latissimus dorsi flap, surgical oncology, multidisciplinary management

INTRODUCTION

Breast cancer is among the most prevalent malignancies affecting women globally,

necessitating comprehensive treatment plans—especially in advanced stages (Bray et al., 2018). One of the most widely adopted



surgical approaches for achieving local tumor control in such cases is the modified radical mastectomy (MRM). However, MRM often results in the loss of one or both breasts, which can contribute significantly to physical discomfort and psychosocial distress (Al-Ghazal et al., 2000; Pusic et al., 2007). To mitigate these negative effects, reconstructive surgery has become an essential part of post-mastectomy care.

Several studies have highlighted its benefits in enhancing quality of life and restoring body image, particularly in younger or advanced-stage patients (Pusic et al., 2007). In patients who are expected to undergo radiotherapy or chemotherapy, progressive reconstruction techniques are favored. These methods allow flexibility in staging the reconstructive process to accommodate the effects of adjuvant

therapies (Kronowitz & Mandujano, 2015). Autologous reconstruction especially using TRAM, DIEP, or latissimus dorsi flaps has been widely adopted for its durability and compatibility with radiation therapy (Manrique et al., 2019). In particular, delayed or staged reconstructions are strongly recommended for patients undergoing post-mastectomy radiotherapy, as they reduce the risk of postoperative complications and improve aesthetic results (Berry et al., 2010). In this case report, we present a patient with locally advanced breast cancer who underwent a staged autologous breast reconstruction. The report evaluates clinical outcomes, complication profile, and patient satisfaction, while referencing evidence-based approaches from the current literature.

CASE PRESENTATION

A 44-year-old female patient presented with a firm, immobile mass located near the areolar region of the right breast. The lesion measured approximately 3 cm in diameter. The patient reported no significant personal or family history of malignancy. Breast ultrasonography revealed a suspicious 26 × 17 mm lesion at the 10–12 o'clock position, accompanied by skin thickening and nipple retraction. The lesion was categorized as BI-RADS 5, and an axillary lymph node measuring 30 mm with cortical thickening of 8 mm was also detected. Under ultrasound guidance, tru-cut biopsies were performed on both the primary mass and the axillary lymph node. Histopathological examination confirmed invasive ductal carcinoma in the right breast. Immunohistochemical markers showed ER positivity at 30%, PR positivity at 50%, HER2 negativity, and a Ki-67 index of 20%. The axillary node was also confirmed as metastatic. Staging with PET-CT revealed bone

metastases involving the sternum and L3 vertebra, with SUVmax values of 4.3 for the primary lesion, 3.8 for the lymph node, and 3.7 for metastatic bone foci. The case was presented at a multidisciplinary tumor board, which recommended systemic therapy with Letrozole, Ribociclib, Denosumab, and Goserelin. Despite initial medical management, the breast lesion progressed. Re-evaluation by the tumor board resulted in a surgical plan targeting the primary lesion. Preoperative physical examination demonstrated extensive skin involvement affecting all quadrants of the right breast, including the nipple-areola complex (Figure 1). MRI confirmed the absence of chest wall invasion. Given the skin infiltration, a wide local excision involving the entire breast skin was planned. A right modified radical mastectomy was performed with the collaboration of general and plastic surgery teams. In the same session, a split-thickness skin graft was used for immediate reconstruction (Figure 2). However, by the first

postoperative week, signs of ischemia appeared in the graft (Figure 3), which evolved into full-thickness necrosis in subsequent days (Figure 4). Final pathology showed that 25 of 32 axillary lymph nodes were metastatic, and the tumor extended to the pectoral muscle. Due to the failure of the skin graft, a second-stage reconstruction was performed using a

latissimus dorsi myocutaneous flap, known for its vascular reliability (Figure 5).

The patient recovered uneventfully from this procedure and was referred for adjuvant radiotherapy and systemic therapy. Written informed consent was obtained from the patient for publication of clinical details and images.



Figure 1: Preoperative Image of the Right Breast



Figure 2: Postoperative Image of the Surgical Site Following Right Modified Radical Mastectomy Encompassing the Entire Breast Skin



Figure 3: Image of Widespread Ischemic Areas in the Graft.



Figure 4: Image of Widespread Necrotic Areas in the Graft.



Figure 5: Image of the Surgical Site Following Autologous Breast Reconstruction with Latissimus Dorsi Myocutaneous Flap.

DISCUSSION

Breast reconstruction following modified radical mastectomy (MRM) in advanced-stage breast cancer requires careful multidisciplinary planning, balancing oncological safety with reconstructive success. In this case, tumor progression despite systemic treatment and the presence of bone metastasis necessitated a wide surgical excision, which directly influenced the choice of reconstruction method. The initial use of a split-thickness skin graft, selected for immediate reconstruction, was likely compromised by the patient's systemic therapy. The development of ischemia and necrosis in the graft (Figures 3 and 4) underscores the detrimental impact of chemotherapy on wound healing, particularly in aggressive malignancies (Berry et al., 2010). Several studies have reported that implant-based reconstructions carry an increased risk of complications such as capsular contracture, infection, and implant loss when performed in patients receiving post-mastectomy radiotherapy (Ho et al., 2012). In contrast, autologous tissue reconstructions,

especially those using well-vascularized flaps, are more resilient to radiation-related damage and are therefore preferred in high-risk or radiotherapy-bound patients (Kronowitz & Mandujano, 2015). In the current case, the latissimus dorsi myocutaneous flap (LDMF) was selected for the second-stage reconstruction. This flap is known for its consistent vascularity and adequate tissue volume, making it particularly suitable for covering large post-mastectomy defects (Chang et al., 2012).

As shown in Figure 5, the flap resulted in successful healing and volume restoration, even in an irradiated and surgically traumatized field. Another key advantage of this staged, autologous approach was the uninterrupted continuation of adjuvant therapies, which is critical for patients with advanced disease (Schaverien et al., 2018). The patient in this case was able to proceed with both radiotherapy and systemic chemotherapy without delay, reflecting one of the major clinical benefits of choosing staged autologous reconstruction. Beyond surgical outcomes,

patient-centered goals such as body image, sexual well-being, and overall quality of life are significantly improved through breast reconstruction. Instruments like the BREAST-Q, which evaluate patient-reported outcomes, have consistently shown higher satisfaction rates in reconstructed patients compared to those who undergo mastectomy alone (Pusic et al., 2009; Eltahir et al., 2013). Nevertheless, the cumulative burden of advanced cancer and its treatments must be taken into account when evaluating long-term psychosocial benefits. This case thus reinforces the value of personalized and flexible reconstruction planning. It also highlights how multidisciplinary coordination between surgical oncology, plastic surgery, and radiation oncology can reduce morbidity, accommodate oncological requirements, and ultimately improve patient satisfaction and recovery.

CONCLUSION:

In patients requiring radiotherapy, autologous tissue reconstruction offers a dependable solution due to its ability to withstand radiation effects and promote proper healing. This case underscores the importance of a collaborative, multidisciplinary approach that integrates oncologic and reconstructive expertise. Tailoring surgical strategies to individual patient conditions, especially in complex or advanced-stage scenarios, is essential for minimizing complications, maintaining treatment continuity, and enhancing overall outcomes.

The success of a staged, flexible approach highlights the value of adapting reconstruction plans in real-time to meet evolving clinical needs.

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, təhlili 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 rol 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 şifahi 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.

References:

1. Al-Ghazal, S. K., Fallowfield, L., & Blamey, R. W. (2000). "Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy, and breast reconstruction." *European Journal of Cancer*, 36(15), 1938-1943.
2. Berry, T., Brooks, S., Sydwon, N., et al. (2010). "Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction." *Annals of Surgical Oncology*, 17(3), 202-210.
3. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018). "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.
4. Kronowitz, S. J., & Mandujano, C. C. (2015). "Delayed-immediate breast reconstruction: Technical and timing considerations." *Plastic and Reconstructive Surgery*, 136(2), 283-293.
5. Manrique, O. J., Kapoor, T., Banuelos, J., et al. (2019). "Single-stage direct-to-implant breast reconstruction: A comparison between submuscular and prepectoral implant placement." *Plastic and Reconstructive Surgery*, 144(5), 1077-1084.
6. Pusic, A. L., Klassen, A. F., Scott, A. M., et al. (2007). "Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: The BREAST-Q." *Plastic and Reconstructive Surgery*, 120(2), 345-353.
7. Chang, D. W., Youssef, A., Cha, S., et al. (2012). "Autologous breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap." *Plastic and Reconstructive Surgery*, 130(4), 751-761.
8. Eltahir, Y., Werners, L. L., Dreise, M. M., et al. (2013). "Quality-of-life outcomes between mastectomy alone and breast reconstruction: comparison of patient-reported BREAST-Q and other health-related quality-of-life measures." *Plastic and Reconstructive Surgery*, 132(2), 201e-209e.
9. Ho, A. L., Bovill, E. S., Macadam, S. A., et al. (2012). "Postmastectomy radiation therapy after immediate two-stage tissue expander/implant breast reconstruction: a University of British Columbia perspective." *Plastic and Reconstructive Surgery*, 130(1), 1e-10e.
10. Pusic, A. L., Matros, E., Fine, N., et al. (2009). "Patient-reported outcomes 1 year after immediate breast reconstruction: results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study." *Journal of Clinical Oncology*, 35(22), 2499-2506.
11. Schaverien, M. V., Macmillan, R. D., & McCulley, S. J. (2018). "Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice?: a systematic review of the literature." *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 66(12), 1637-1651.

İRƏLİLƏMİŞ MƏRHƏLƏLİ SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNDƏ AUTOLOJİ REKONSTRUKSIYA: KLİNİK HALIN TƏHLİLİ

Cenk Yazkan, Elvin Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Ümumi Cərrahiyyə Bölümü, Muğla, Türkiyə

E-mail: cenkyazkan@mu.edu.tr

Xülasə

İrəliləmiş mərhələli süd vəzi xərçəngi kompleks və multidissiplinar yanaşma tələb edən bir xəstəlikdir. Bu hallarda cərrahi müdaxilə ilə yanaşı, rekonstruktiv prosedurlar da xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Şişin lokal nəzarəti üçün tez-tez tətbiq edilən modifikasiya olunmuş radikal mastektomiya (MRM) əməliyyatı

xəstənin bədən imici və psixososial vəziyyətinə mənfi təsir göstərə bilər. Bu məqalədə invaziv duktal karsinoma, geniş dəri tutulması və sümük metastazı diaqnozu qoyulmuş 44 yaşlı qadın xəstədə mərhələli autoloji süd vəzi rekonstruksiyasının klinik gedişi təqdim olunur. Əvvəlcə tətbiq edilən dəri qrefti (split-thickness skin graft) ilə rekonstruksiya nekroz səbəbilə uğursuz olmuşdur. İkinci mərhələdə latissimus dorsi mio-kutan flepindən istifadə edilmiş və uğurlu nəticə əldə olunmuşdur. Nəticədə xəstə adjuvant terapiyaya fasiləsiz davam edə bilmişdir. Bu klinik hal fərdi cərrahi yanaşmaların və effektiv multidissiplinar əməkdaşlığın əhəmiyyətini vurğulayır. Xüsusilə radioterapiya alacaq pasiyentlərdə autoloji rekonstruksiya üsulları sağlamanı sürətləndirə, fəsadların qarşısını ala və həm funksional, həm də onkoloji nəticələri yaxşılaşdırma bilər.

Açar sözlər: İrəliləmiş mərhələli süd vəzi xərçəngi, autoloji flep rekonstruksiyası, modifikasiya olunmuş radikal mastektomiya, latissimus dorsi flepi, cərrahi onkologiya, multidissiplinar yanaşma

ПОЭТАПНАЯ АУТОЛОГИЧНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ НА РАСПРОСТРАНЕННОЙ СТАДИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дженк Язкан, Элвин Танрыверди

Отделение общей хирургии, Университет Мугла Ситки Кочман, Мугла, Турция

E-mail: cenkyazkan@mu.edu.tr

Резюме

Поздняя стадия рака молочной железы требует комплексного, мультидисциплинарного подхода, включающего как хирургическое вмешательство, так и реконструктивные методы лечения. Модифицированная радикальная мастэктомия, применяемая для локального контроля опухоли, может негативно повлиять на самооценку и психоэмоциональное состояние пациентки. В настоящем клиническом случае описывается поэтапная аутологичная реконструкция у 44-летней пациентки, диагностированной с инвазивной протоковой карциномой, обширным кожным поражением и метастазами в костную ткань. Первая попытка реконструкции с использованием расщепленного кожного трансплантата оказалась неудачной вследствие некроза трансплантата. На втором этапе был применён миокутанный лоскут на широчайшей мышце спины, что позволило достичь положительного результата и обеспечить своевременное продолжение адъювантной терапии. Данный случай подчёркивает важность индивидуализированных хирургических стратегий и слаженного мультидисциплинарного взаимодействия при реконструкции дефектов, возникающих в ходе лечения рака молочной железы на поздней стадии. Аутологичные методы, особенно у пациенток, проходящих лучевую терапию, способствуют улучшению

заживления, снижению частоты осложнений и повышению как функциональных, так и онкологических показателей.

Ключевые слова: местно-распространённый рак молочной железы, аутологичная реконструкция лоскутом, модифицированная радикальная мастэктомия, лоскут широчайшей мышцы спины, хирургическая онкология, мультидисциплинарный подход