

e-ISSN 2788-9807



**AZƏRBAYCAN TİBB  
UNİVERSİTETİNİN  
JURNALI**

Cild 6 nömrə 1 -2026  
volume 6 number 1 -2026

# AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİNİN JURNALI

Journal of  
Azerbaijan Medical University



SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ  
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

# AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİNİN JURNALI



## BAŞ REDAKTOR

Professor Gəray Gəraybəyli

## BAŞ REDAKTORUN MÜAVİNİ

Professor Mələhət Sultan

Professor Rauf Bəylərov

## ELMİ REDAKTOR

Professor Eldar Qarayev

## REDAKSİYA KOLLEGIYASI

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

## REDAKSİYA 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](http://atuj.az)

## MÜNDƏRİCAT

## İcmal Məqalə

**Rəhimova R.R., Ağayeva Ə.R.**

Qalxanabənzər vəzinin hormonlarının dısbalansının sinir sistemində təsiri

## Orijinal Məqalə

**Mehdi Zadə L.A**

18–65 yaşlı şəkərli diabet pasiyentlərində psixi pozuntuların müqayisəli tədqiqi

**Babayeva M.Y., Hüseynova G.A., Kazımova A.U., Hacıyeva S.İ., Yaqubov K.M.**

Stress nəticəsində yaranan sonsuzluğun patofizioloji aspektləri, metirozinin rolu  
**Quliyev M.İ., Əliyərbəyova A.Ə., Quliyeva N.T.**

Müxtəlif tip hüceyrələrdə “Sumax meyvəsindən alınmış ekstraktın” mutagen əleyhinə aktivliyi

**Aşurova L., Sasmakov S., Ramazonov N., Əliyeva Ş., Qarayev E.**

Saponaria officinalis l. Fraksiyalarının antibakterial və antifungal aktivliyinin tədqiqi və triterpen qlikozidi sapolidin in silyco analizi

**Abbasov V.Ş., Abdinov E.Ə., Səriyeva K.H.**

Xronik anal çatın müalicəsində posterolateral sfinkterotomiya ilə tamamlanan fissurektomiyanın tətbiqi

**Poluxov R.Ş., Falah Mehrjardi G.M., Məhəmmədov V.Ə., Qafarov İ.A., Mustafayeva G.İ., Bağırov M.Q.**

Qısa seqmentli hirsprung xəstəliyində terpt və laparoskopik dəstəklə terpt: funksional nəticələrin təhlili

**Qasımova A.Ş., Əliyeva C.T., Hüseynova Ş.M., Əliyeva A.C., Ağamaliyeva Ü.C.**

Şəkərli diabet zamanı qalxanabənzər vəzi patologiyalarının diabetogen mexanizmlərə təsiri.

**Hüseynquliyeva K. F., Badalova K. K., Maharramov A.M., Shikhaliyev N. Q., Qajar A.M., Garazadeh K. A., Mammadova S.R., Akram Z, Rauf A.**

## CONTENTS

## 5 Review Article

**Rahimova R.R.1, Aghayeva A.R.1**

The effect of thyroid hormone imbalance on the nervous system

## 12 Original Reports

**Mehdi Zada L.A**

Comparative analysis of mental disorders among patients with diabetes mellitus aged 18–65 years

21 **Babayeva M.Y., Huseynova G.A., Kazimova A.U., Hacıyeva S.İ., Yagubov K.M.**

Pathophysiological aspects of stress-induced infertility, the role of metyrosine

30 **Guliyev M.I., Aliyarbeyova A.A., Guliyeva N.T.**

Antimutagenic activity of “Sumac fruit extract” in various cell types

36 **Ashurova L., Sasmakov S., Ramazonov N., Aliyeva Sh., Garaev E.**

In silico design, antibacterial and antifungal evaluation of triterpenoid glycoside sapolide from saponaria officinalis l.

47 **Abbasov V.Sh., Abdinov E.A., Səriyeva K.H.**

Fissurectomy with posterolateral sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure

56 **Polukhov R.Sh., Falah Mehrjardi G.M., Mahammadov V.A., Gafarov I.A., Mustafayeva G.I., Bagirov M.G.**

Functional outcomes after terpt vs laparoscopic-assisted terpt in short-segment hirschsprung’s disease

66 **Qasimova A.Sh., Aliyeva J.T., Huseynova Sh.M., Aliyeva A.J., Agamaliyeva U.J.**

Clinical impact of thyroid disorders on diabetogenic mechanisms in diabetes mel

72 **Huseynquliyeva K.F., Badalova K.K., Maharramov A.M., Shikhaliyev N.Q., Qajar A.M., Garazadeh K.A., Mammadova S.R., Akram Z, Rauf A.**

Bəzi  $\alpha$ -ketoefirlərin aril-hidrazonlarının  
taurin dehidrogenaza inhibitor aktivliyinin  
in silico tədqiqi

*Səfəraliyev F.R., Musayev E.R., Hacıyev  
C.G.*

Okklüzial vinirlərin dayanıqlılığını  
qorumaq üçün optimal diş yonma metodları

#### **Klinik Hal**

*Orucov Z.V.*

Xroniki hepatit c və qlütənə qeyri-selyakiya  
düzümsüzlüyü olan pasientdə venadaxili  
msk-ekzosom terapiyası zamanı qaraciyər  
elastoqrafiyası parametrlərinin sürətli  
reqressiyası: klinik hal

In silico study taurine dehydrogenase inhibitor  
activity of some aryl-hydrasones OF  $\alpha$ -  
ketoethers

**89** *Safaraliev F.R., Musaev E.R., Gadjiev J.G.*

Features of occlusal veneers preparation to  
increase durability

#### **105 Clinical Case**

*Orujov Z.V.*

Rapid regression of liver elastography parameters  
during intravenous msc-exosome therapy in a  
patient with chronic hepatitis c and non-celiac  
gluten intolerance: a case report

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.135>

## THE EFFECT OF THYROID HORMONE IMBALANCE ON THE NERVOUS SYSTEM.

Rahimova R.R.<sup>1</sup>, Aghayeva A.R.<sup>1</sup>

### Abstract

This review presents current data on the effect of thyroid hormone imbalance on the nervous system and discusses the role of neuron-specific enolase as a marker of neuronal damage. Thyroid disorders are widespread and often accompanied by damage to the central and peripheral nervous systems, manifesting as cognitive impairment, mood changes, and acute neurological conditions. Thyroxine and triiodothyronine play a key role in the development and functioning of the nervous system, affecting neurogenesis, synaptogenesis, myelination, neuronal metabolism, and cognitive function at all stages of life. Hormone imbalances lead to decreased attention, impaired memory, slowed psychomotor reactions, and emotional instability. Autoimmune processes, including Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, can further affect the nervous system through autoantibodies and systemic immune dysregulation. Neuron-specific enolase is considered a potential biomarker of early neuronal damage, reflecting the impact of hormonal imbalance on nervous tissue. The limited nature of existing data highlights the need for further research to understand the pathogenetic mechanisms, improve early diagnosis and prognosis, and develop individualised therapeutic approaches for patients with neurological complications of thyroid disease.

**Keywords:** thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism, cognitive impairment, autoimmune mechanisms, neuronal damage, neuron-specific enolase.

### Introduction

Thyroid disorders are widespread and often accompanied by damage to the central and peripheral nervous systems [1, 2, 3]. Clinical manifestations range from subclinical cognitive impairment and mood changes to acute neurological conditions —

from thyrotoxic periodic paralysis, manifested by episodes of muscle weakness, to myxedema coma [4, 5]. Understanding the mechanisms by which thyroid hormone imbalance affects nerve tissue is important for both diagnosis and the identification of sensitive biomarkers of neuron damage. This review presents current data on the effects of triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) imbalance on the nervous system and reviews information on neuron-specific

### Yazışma üçün əlaqə:

Rahimova R.R.<sup>1</sup>, Aghayeva A.R.<sup>1</sup>

1. Azerbaijan Medical University, Department of Biochemistry, Baku

E-mail: r.rahimova1008@gmail.com



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

enolase (NSE) as a marker of neuronal damage in thyroid diseases.

### **The effect of thyroid hormones on the activity of the nervous system.**

It is well known that thyroxine and triiodothyronine play a key role in the development and functioning of the nervous system throughout a person's life [6]. In the embryonic and early postnatal periods, thyroid hormones are necessary for neurogenesis, neuron migration, synaptogenesis, and myelination. Hormone deficiency leads to irreversible cognitive impairment [7]. In adults, T3 and T4 support neuron metabolism, modulate the expression of genes responsible for synaptic plasticity, and affect mood and cognitive function [8, 9, 10]. These hormones enter cells through special transporters and are then activated or inactivated by the enzymes D2 and D3 deiodinases. They then bind to nuclear receptors, which leads to the regulation of gene transcription, affecting their function. Disruptions in these mechanisms, which occur in clinical and subclinical hypo- or hyperthyroidism, can lead to difficulties with concentration, impaired ability to retain and process information (working memory), slowed psychomotor reactions, and increased emotional instability [11, 12].

### **Hypothyroidism and the nervous system.**

Clinical hypothyroidism is one of the most significant endocrine causes of cognitive impairment. Thyroid hormone deficiency slows down neurometabolic processes, reduces neurotransmitter levels, and impairs synaptic plasticity. Adult patients often suffer from slowed psychomotor activity, memory impairment, decreased attention, and mood swings. It should be noted that congenital hypothyroidism remains the most common preventable

cause of mental retardation, with a prevalence of 1:2000–1:4000 newborns [13]. Low levels of thyroid hormones, especially in the first months of life, slow down the myelination of nerve fibres. This also reduces the accumulation of lipids and glycoproteins in nerve tissue, leading to morphofunctional disorders of the membranes of neurons in the brain's conduction pathways [14]. Since the clinical manifestations and course of hypothyroidism vary significantly among individuals of different ages, unfortunately, at one year of age, when early diagnosis is extremely important, the clinical picture typical of this condition is observed in only 10–15% of cases [15]. Timely diagnosis and replacement therapy can prevent serious cognitive impairment, although in some cases minor language or learning difficulties may persist [16]. It should also be noted that in elderly patients, hypothyroidism can manifest with symptoms similar to dementia, sometimes leading to misdiagnosis; replacement therapy often improves cognitive function, but complete recovery is not always achieved [17].

### **Hyperthyroidism and the nervous system.**

Hyperthyroidism, on the contrary, is associated with hyperactivation of the central nervous system. Patients often complain of restlessness, irritability, sleep disturbances, poor concentration, and fatigue [18]. Studies have shown that patients with newly diagnosed hyperthyroidism perform worse on tests of attention, memory, and executive function than patients with normal thyroid function [19]. In older people, hyperthyroidism can also mimic dementia, accompanied by confusion and cognitive decline, but restoration of normal thyroid function often leads to improvement [20]. There are

opinions that cognitive and behavioural changes in hyperthyroidism may be partly associated with adrenergic hyperactivity, which is confirmed by the beneficial effect of beta-blockers on attention and concentration [21]. In addition, autoimmune hyperthyroidism (Graves' disease) may be accompanied by neurological autoimmune disorders, such as myasthenia gravis, exacerbating the clinical picture [22].

### **Autoimmune mechanisms and cross-associations.**

The effect of thyroid dysfunction on the nervous system is not limited to hormonal disorders alone. Autoimmune diseases, primarily Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, which are the most common forms of thyroid pathology, can play a significant role. Neuropsychiatric manifestations in these conditions are due to complex and multifactorial pathogenetic mechanisms [23]. Autoantibodies to thyroid antigens can indirectly affect the function of neurons and glial cells [24], and in some cases can penetrate the disrupted blood-brain barrier, contributing to inflammation [25]. In this context, according to several authors, neuron-specific enolase (NSE) may be elevated in autoimmune thyroid diseases. Given that NSE is a cytosolic enzyme of neurons and neuroendocrine cells, an increase in its serum concentration is considered to reflect neuroendocrine activation and possible subclinical neuronal damage in the context of immune-mediated inflammatory processes associated with thyroid dysfunction. Such alterations may indicate the involvement of the nervous system in the pathogenesis of autoimmune thyroid pathology [26]. There is also a well-established link between Graves' disease and myasthenia gravis, which occurs more frequently than would be expected by chance [27]. Hashimoto's thyroiditis is associated with an increased risk of

developing multiple sclerosis and autoimmune encephalopathies [28]. Systemic dysregulation of the immune system, including cytokine imbalance and oxidative stress, further contributes to the development of neuropsychiatric manifestations. This can occur even when thyroid hormone levels remain close to normal [29].

### **Neuron-specific enolase as a marker of neuronal damage.**

NSE is an isoform of a glycolytic enzyme that is predominantly expressed in neurons and neuroendocrine cells. Normally localized within cells, NSE is released into the bloodstream after neuronal damage, making it a widely used biomarker of neuronal damage. Elevated NSE levels are observed in traumatic brain injury, stroke, and hypoxic-ischaemic encephalopathy, where they correlate with severity and prognosis. They are also elevated in neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis [30]. According to recent studies, elevated levels of neuron-specific enolase are also associated with the development of diabetic neuropathy, reflecting damage to neuronal tissue [31]. In clinical studies of patients with primary hypothyroidism, serum neuron-specific enolase (NSE) has been evaluated as a marker of nervous system involvement. In a cohort of individuals with primary hypothyroidism, serum NSE levels were assessed alongside neurological status and electrophysiological evaluations, revealing that NSE activity varied with clinical factors such as symptom severity, disease duration, and presence of neurological signs, and that changes in NSE correlated with treatment dynamics. These findings support the view that elevated serum NSE in hypothyroidism may reflect underlying neurophysiological alterations associated

with the endocrine disorder [32]. In addition to these clinical observations, several other neurobiochemical markers are widely used to assess nervous system involvement, including S100B and glial fibrillary acidic protein (GFAP). While NSE primarily reflects neuronal metabolic activity and neuronal injury, S100B and GFAP are predominantly associated with astroglial activation and structural glial damage. S100B is considered a marker of blood–brain barrier disruption and astrocytic stress, whereas GFAP represents cytoskeletal alterations within astrocytes. In contrast, NSE may be more sensitive to subtle metabolic disturbances affecting neuronal integrity, such as those observed in endocrine disorders, including thyroid hormone imbalance. Therefore, comparative evaluation of these biomarkers may improve the interpretation of neurobiological changes in hypo- and hyperthyroid states [33]. In this context, thyroid hormone imbalance may have a similar effect on NSE levels, potentially reflecting neuronal damage in thyroid pathology. However, the available data in this area remain limited, highlighting the need for further research. Given the insufficient sensitivity of existing diagnostic methods for the early detection of neurological disorders in thyroid diseases, NSE can be considered a promising biomarker of early neuronal damage in this group of patients.

### Conclusion

Thyroid hormone imbalance has a significant impact on the nervous system, manifesting itself in a wide range of cognitive and neurological disorders. Despite the well-documented role of T3 and T4 in brain development and function, quantitative indicators of neuronal damage in thyroid dysfunction remain limited. Further research will provide a deeper

understanding of the mechanisms of neurological complications arising from thyroid disease and enable the development of more accurate diagnostic and therapeutic approaches tailored to the individual needs of patients.

### REFERENCES

1. Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, Kim IV, Senyushkina ES, Glibka AA, Shifman BM, Larina AA, Sheremeta MS, Degtyarev MV, Rummyantsev PO, Kuznetsov NS, Melnichenko GA, Dedov II. Thyroid diseases: modern aspects. *Probl Endokrinol.* 2021;67(2):57–83. doi:10.14341/probl12747
2. Lebedeva EA, Iablonskaia IA, Bulgakova SV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: state of the art. *Clin Exp Thyroidol.* 2017;13(2):31–38. doi:10.14341/ket2017231-38
3. Falhammar H, Wallin G, Calissendorff J. Acute suppurative thyroiditis with thyroid abscess in adults: clinical presentation, treatment and outcomes. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):130. doi:10.1186/s12902-019-0458-0
4. Ramazanov GR, Shevchenko EV, Akhmatkhanova LKh, Petrikov SS. Thyrotoxic periodic paralysis: a case report. *Bull Med Inst REAVIZ.* 2022;(5):82–87. doi:10.20340/vmi-rvz.2022.5.CASE.1
5. Gong Y, Zhang Y, Liu F, Zhu B, Zhou X, Chan Y, Li S, Li L. Gene mutations in children with permanent congenital hypothyroidism in Yunnan, China. *J Zhejiang Univ Med Sci.* 2022;51(3):306–313. doi:10.3724/zdxbyxb-2022-0199
6. Peterkova VA, Bezlepikina OB, Shiryayeva TU, Vadina TA, Nagaeva EV, Chikulaeva OA, Shreder EV, Konuhova MB, Makretskaya NA, Shestopalova EA, Mitkina VB. [Article title]. *Probl Endokrinol.* 2022;68(2):90–103. doi:10.14341/probl12880
7. Sabatino L, Lapi D, Del Seppia C. Factors and mechanisms of thyroid hormone activity

- in the brain: possible role in recovery and protection. *Biomolecules*. 2024;14(2):198. doi:10.3390/biom14020198
8. Godbole MM, Pal A, Pathak A, Kumar P, Sinha RA, Mohan V. Spatio-temporal effects of iodine/thyroid hormone deficiency on neurodevelopment and plausible amelioration approaches beyond the critical window. *Ann Natl Acad Med Sci (India)*. 2025;61:314–320. doi:10.25259/ANAMS-2023-4-5-(886)
  9. de Souza JS. Thyroid hormone biosynthesis and its role in brain development and maintenance. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2024;142:329–365. doi:10.1016/bs.apcsb.2023.12.024
  10. Vujovic F, Farahani RM. Thyroid hormones and brain development: a focus on the role of mitochondria as regulators of developmental time. *Cells*. 2025;14(3):150. doi:10.3390/cells14030150
  11. Bernal J. Thyroid hormones in brain development and function. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. Updated 2025 Sep 29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549/>
  12. Giannocco G, Kizys MML, Maciel RM, de Souza JS. Thyroid hormone, gene expression, and central nervous system: where we are. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;114:47–56. doi:10.1016/j.semcd.2020.09.007
  13. Ghemigian AM, Dumitru N. Congenital hypothyroidism. In: *IntechOpen*; 2024. doi:10.5772/intechopen.1005825
  14. Naffaa V, Laprévote O, Schang AL. Effects of endocrine disrupting chemicals on myelin development and diseases. *Neurotoxicology*. 2021;83:51–68. doi:10.1016/j.neuro.2020.12.009
  15. Dedov II, Peterkova VA. *Spravochnik detskogo endokrinologa*. Moscow: Litterra; 2020. p. 91–103.
  16. Eslami-Amirabadi M, Sajjadi SA. The relation between thyroid dysregulation and impaired cognition/behaviour: an integrative review. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(3):e12948. doi:10.1111/jne.12948
  17. Thvilum M, Brandt F, Lillevang-Johansen M, Folkestad L, Brix TH, Hegedüs L. Increased risk of dementia in hypothyroidism: a Danish nationwide register-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(6):1017–1024. doi:10.1111/cen.14424
  18. Khaleghzadeh-Ahangar H, Talebi A, Mohseni-Moghaddam P. Thyroid disorders and development of cognitive impairment: a review study. *Neuroendocrinology*. 2022;112(9):835–844. doi:10.1159/000521650
  19. Lekurwale V, Acharya S, Shukla S, Kumar S. Neuropsychiatric manifestations of thyroid diseases. *Cureus*. 2023;15(1):e33987. doi:10.7759/cureus.33987
  20. Yashkin AP, Kolpakov S, Ukraintseva S, Yashin A, Akushevich I. Graves disease is associated with increased risk of clinical Alzheimer's disease: evidence from the Medicare system. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2024;10(1):11. doi:10.1186/s40842-024-00170-z
  21. Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2024;403(10428):768–780. doi:10.1016/S0140-6736(23)02016-0
  22. Przybylak M, Grabowski J, Bidzan L. Cognitive functions and thyroid hormone secretion disorders. *Psychiatr Pol*. 2021;55(2):309–321. doi:10.12740/PP/112470
  23. Piekiełko-Witkowska A, Duda MK, Bogusławska J, Mackiewicz U. The impact of autoimmune thyroid disease on cognitive and psychiatric disorders: focus on clinical, pre-clinical and molecular studies. *Eur Thyroid J*. 2025;14(3):e240406. doi:10.1530/ETJ-24-0406
  24. Shokr MM. Beyond the blood-brain barrier: unraveling T cell subsets in CNS immunity and disease. *Inflammopharmacology*. 2025;33(10):5799–5818. doi:10.1007/s10787-025-01955-z
  25. Bayrak Durmaz MS, Ozdel Ozturk B, Gorgulu Akin B, Kalkan F, Soyyiğit S.

- Autoimmune thyroid disease in inborn errors of immunity: a retrospective perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20(1):536. doi:10.1186/s13023-025-04085-5
26. Sierakowska A, Niewiadomska E, Łabuda S, Bieniasiewicz A, Roszak M, Łabuz-Rozak B. Neuron-specific enolase as a biomarker for selected neurological and psychiatric disorders: a systematic review. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(10):1831. doi:10.3390/medicina61101831
27. Amin S, Aung M, Gandhi FR, Pena Escobar JA, Gulraiz A, Malik BH. Myasthenia gravis and its association with thyroid diseases. *Cureus.* 2020;12(9):e10248. doi:10.7759/cureus.10248
28. Chaudhuri J, Mukherjee A, Chakravarty A. Hashimoto's encephalopathy: case series and literature review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(4):167–175. doi:10.1007/s11910-023-01255-5
29. Hole C, Dhamsania A, Brown C, Ryznar R. Immune dysregulation in depression and anxiety: a review of the immune response in disease and treatment. *Cells.* 2025;14(8):607. doi:10.3390/cells14080607
30. Liu F, Li H, Hong X, Liu Y, Yu Z. Research progress of neuron-specific enolase in cognitive disorder: a mini review. *Front Hum Neurosci.* 2024;18:1392519. doi:10.3389/fnhum.2024.1392519
31. Pusapati LCV, V P, V SS, Nallaperumal S, Vannan I. Association between serum neuron-specific enolase levels and diabetic neuropathy in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cureus.* 2025;17(7):e87214. doi:10.7759/cureus.87214
32. Kuznetsova E. B. Neironspetsificheskaya enolaza v otsenke effektivnosti terapii meksidolom patsientov s nevrologicheskimi oslozheniyami pervichnogo gipotireoza [Neuron specific enolase as a measure of the efficacy of mexidol in patients with neurologic complications of primary hypothyroidism]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(12):126–129. doi:10.17116/jnevro2016116121126-129
33. Zarei H, Roshdi Dizaji S, Toloui A, Yousefifard M, Esmaeili A. Diagnostic and Prognostic Values of S100B versus Neuron Specific Enolase for Traumatic Brain Injury; a Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2024;12(1):e29. Published 2024 Feb 18. doi:10.22037/aaem.v12i1.2222

## **QALXANABƏNZƏR VƏZİNİN HORMONLARININ DISBALANSININ SINIR SISTEMİNƏ TƏSİRİ**

Rəhimova R.R.<sup>1</sup>, Ağayeva Ə.R.<sup>1</sup>

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, biokimya kafedrası, Bakı

E-mail: r.rahimova1008@gmail.com

### **Xülasə**

Bu icmal qalxanabənzər vəzi hormonlarının disbalansının sinir sistemində təsirinə həsr olunmuşdur və neyronların zədələnməsinin göstəricisi kimi neyron-spesifik enolazanın rolu nəzərdən keçirilir. Qalxanabənzər vəzinin xəstəlikləri geniş yayılmışdır və tez-tez mərkəzi və periferik sinir sisteminin pozulmaları ilə müşayiət olunur. Bu dəyişikliklər koqnitiv funksiyaların zəifləməsi, əhval dəyişiklikləri və müxtəlif nevroloji əlamətlərlə özünü göstərə bilər. Tiroksin və triyodtironin sinir sisteminin normal inkişafı və fəaliyyəti üçün vacibdir. Bu hormonlar neyrogenez, mielinizasiya, neyronların maddələr mübadiləsi və yaddaş da daxil olmaqla koqnitiv funksiyalara təsir göstərir. Hormon balansının

pozulması diqqətin azalmasına, yaddaşın zəifləməsinə, psixomotor reaksiyaların ləngiməsinə və emosional qeyri-sabitliyə səbəb ola bilər. Haşimoto tireoiditi və Qreyvs xəstəliyi kimi autoimmun xəstəliklər immun mexanizmlər vasitəsilə sinir sisteminə əlavə təsir göstərə bilər. Neyron-spesifik enolaza sinir toxumasının zədələnməsini əks etdirən həssas biomarker hesab olunur. Mövcud məlumatların məhdudluğu bu sahədə əlavə tədqiqatların aparılmasının, erkən diaqnostikanın yaxşılaşdırılmasının və qalxanabənzər vəzi xəstəlikləri olan pasiyentlər üçün daha effektiv müalicə yanaşmalarının işlənilib hazırlanmasının vacibliyini göstərir.

## **ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ.**

*Рагимова Р.Р.<sup>1</sup>, Агаева А.Р.<sup>1</sup>*

*1. Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра биохимии, Баку*

*E-mail: r.rahimova1008@gmail.com*

### **Резюме**

В данном обзоре представлены современные данные о влиянии дисбаланса гормонов щитовидной железы на нервную систему и обсуждается роль нейронспецифической энолазы как маркера повреждения нейронов. Заболевания щитовидной железы широко распространены и часто сопровождаются повреждением центральной и периферической нервной системы, что проявляется в виде когнитивных нарушений, изменений настроения и острых неврологических состояний. Тироксин и трийодтиронин играют ключевую роль в развитии и функционировании нервной системы, влияя на нейрогенез, миелинизацию, метаболизм нейронов и когнитивные функции на всех этапах жизни. Гормональный дисбаланс приводит к снижению внимания, ухудшению памяти, замедлению психомоторных реакций и эмоциональной нестабильности. Аутоиммунные процессы, включая тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса, могут дополнительно влиять на нервную систему через аутоантитела и системную иммунную дисрегуляцию. Нейронспецифическая энолаза считается потенциальным биомаркером раннего повреждения нейронов, отражающим влияние гормонального дисбаланса на нервную ткань. Ограниченность существующих данных подчеркивает необходимость дальнейших исследований для понимания патогенетических механизмов, улучшения ранней диагностики и прогнозирования, а также разработки персонализированных терапевтических подходов для пациентов с неврологическими осложнениями заболеваний щитовидной железы.

## ORIJINAL MƏQALƏ

## AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.136>

## COMPARATIVE ANALYSIS OF MENTAL DISORDERS AMONG PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AGED 18–65 YEARS

Mehdi Zada L.A.<sup>1</sup>

### Abstract

The aim of this study was to determine the prevalence of depression, its clinical characteristics, and its association with quality of life, functional status, and diabetes-related emotional distress among adult patients with diabetes mellitus. To examine the prevalence, clinical features, and functional consequences of depression among diabetic patients aged 18–65, with emphasis on psychosocial correlates and disability outcomes. A cross-sectional clinical-psychiatric study was conducted among diabetic patients aged 18–65. Standardized instruments, including PHQ-9, the Diabetes Distress Scale (DDS), Diabetes Quality of Life Scale (DQOL), and the WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) were applied alongside psychiatric evaluation using ICD-10/DSM-5 criteria for depressive disorders. A cross-sectional clinical study involving 186 adult diabetic patients (Type 1 = 48; Type 2 = 138) attending an endocrinology clinic. Standardized psychometric scales (PHQ-9, DDS, DQOL, WHODAS 2.0) and laboratory measures (HbA1c) were administered. Pearson correlations and multiple linear regressions were used to examine relationships between psychiatric and metabolic variables. 42.4% of people had moderate-to-high diabetes distress (DDS  $\geq$  2.0), and 29.6% of people had clinically significant depression (PHQ-9  $\geq$  10). Poor glycemic control and a lower quality of life are significantly predicted by depression and diabetes-related distress. Depressive symptoms were detected in approximately one-quarter to one-third of the diabetic population, with higher prevalence in females, individuals with longer disease duration, and those reporting poor metabolic control. Patients with comorbid depression demonstrated significantly higher DDS scores (greater diabetes-related emotional burden), lower DQOL scores, and elevated WHODAS disability scores compared to non-expressed diabetic controls.

**Key words:** *diabetes mellitus, mental disorders, depression, anxiety, diabetes distress, quality of life, functional impairment, WHODAS, DDS, DQOL, PHQ-9, adults aged 18–65.*

### Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a long-term metabolic disease that has serious effects on health around the world. In addition to physical complications, psychiatric

comorbidities - especially major depressive disorder (MDD) - are commonly observed [7]. Epidemiological studies indicate that individuals with diabetes are almost twice as likely to suffer from depression



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

compared to the general population [10]. The relationship is bidirectional: depression raises the risk of diabetes through behavioral and biological mechanisms, whereas diabetes-related stressors and complications render individuals susceptible to depressive episodes [15]. The simultaneous presence leads to inadequate glycemic regulation, elevated complication rates, decreased treatment adherence, and a lowered quality of life. The current study examines depression in diabetic individuals aged 18 to 65 years, a demographic particularly susceptible to psychosocial and occupational disability. According to a meta-analysis of 42 studies (n = 21,351), type 2 diabetes had a prevalence of depressive symptoms of 27%, while type 1 diabetes had a prevalence of 23% [9]. According to data from the 2019 NHANES survey, the lifetime prevalence of major depressive disorder was 24% for adults with diabetes and 11% for those without the disease (p < 0.001). The reported prevalence in low- and middle-income nations ranges from 15% to 35%, in part because of cultural and underdiagnosing factors. On the other hand, after controlling for socioeconomic status and BMI, longitudinal studies show that individuals with major depressive disorder have a 37% higher chance of acquiring type 2 diabetes within ten years [3]. This reciprocal relationship points to common behavioral and biological processes.

---

#### Yazışma üçün əlaqə:

Mehdi Zada L.A.<sup>1</sup>

1. Azerbaijan Medical University, Department of Psychiatry, Baku

E-mail: leyla.mehdizada@gmail.com

## Materials and Methods

This study employs a cross-sectional, descriptive, and analytic design. The study includes adult patients aged 18 to 65 years (n= 186) with a diagnosis of type 1 or type 2 diabetes mellitus. Location: The Republic Endocrinology Center, Baku.). Exclusion criterias are severe cognitive impairment, psychotic disorders, substance dependence, pregnancy. Psychiatric Assessment: Structured clinical interview according to ICD-10 criteria for depressive disorders. *Diabetes Distress Scale (DDS)*: Measures diabetes-related emotional burden. The Diabetes Distress Scale (DDS) is a validated self-report instrument specifically developed to measure the emotional and psychological burden associated with living with diabetes. Unlike generic depression measures, the DDS captures diabetes-specific stressors, including frustration with treatment regimens, fear of complications, interpersonal challenges, and perceived lack of support from healthcare providers [9]. The DDS consists of 17 items divided into four domains:

1. Emotional burden – feelings of being overwhelmed by the demands of diabetes.
2. Physician-related distress – dissatisfaction or lack of trust in medical support.
3. Regimen-related distress – stress linked to complex treatment adherence, diet, and lifestyle modifications.
4. Interpersonal distress – lack of support or understanding from family, friends, or peers. Each item is scored on a 6-point Likert scale (1 = no problem, 6 = a very serious problem), with higher scores indicating greater distress. A mean score  $\geq 3$  is typically considered clinically significant. In diabetic populations, DDS has demonstrated strong reliability

(Cronbach's  $\alpha > 0.85$ ) and predictive validity for both poor glycemic control (HbA1c) and psychiatric comorbidities such as depression and anxiety.

*Diabetes Quality of Life (DQOL):* Evaluates subjective quality of life related to diabetes. The scale comprises 46 items covering four domains.

1. Satisfaction with treatment – perceived adequacy of medical care, convenience, and effectiveness.
2. Impact of diabetes – effect of the disease on social life, work, and leisure.
3. Worry about future effects – concerns regarding long-term complications and disease progression.
4. Social/vocational concerns – limitations in career, social interactions, and independence

The Diabetes Quality of Life (DQOL) Scale [13] is one of the most widely used disease-specific instruments to assess health-related quality of life in diabetic patients. Originally developed during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), the DQOL has been extensively validated in both type 1 and type 2 diabetes populations. In psychiatric research, DQOL has shown strong sensitivity to the presence of depression and diabetes distress, as patients with depressive symptoms report markedly reduced satisfaction and higher disease burden [13]. By including DQOL in this article, the study captures subjective well-being alongside psychiatric diagnoses, thus reflecting the patient's own perspective of living with diabetes and depression [13]. Responses are typically recorded on a 5-point Likert scale, and domain scores can be computed to generate an

overall quality of life index. Lower scores indicate poorer perceived quality of life.

*WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0):* Measures functional disability across six domains [8]. The WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) is a generic instrument developed by the World Health Organization to measure disability and functional impairment across a wide range of health conditions, including chronic diseases and psychiatric disorders. It reflects the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) framework, thereby allowing for cross-cultural comparability. This scale assesses functioning in six domains:

1. Cognition (understanding and communication)
2. Mobility (movement and walking)
3. Self-care (hygiene, dressing, eating)
4. Getting along (interpersonal interactions)
5. Life activities (work and household responsibilities)
6. Participation (community involvement and social activities)

The scale is available in 12-item and 36-item versions; in psychiatric research, the 36-item version is commonly used to capture nuanced functional deficits. Scores are calculated on a 0–100 scale, with higher values indicating greater disability. For diabetic patients, WHODAS 2.0 provides an objective measure of disability burden, bridging the gap between psychiatric symptoms (e.g., depression) and their real-world impact on functioning. Its application in this study supports a holistic evaluation of how depression and distress affect daily living, beyond symptom severity. Participants gave informed consent. Psychiatric interviews were conducted

by qualified psychiatrists. Questionnaires (DDS, DQOL, WHODAS) were administered in a standardized sequence. Data were analyzed using descriptive statistics, chi-square for categorical comparisons, and t-tests/ANOVA for group differences. The integration of PHQ-9, DDS, WHODAS, and DQOL establishes a comprehensive framework for evaluating psychiatric morbidity in diabetic patients aged 18 to 65. DDS [9] identifies distress specific to diabetes that overlaps with but is distinct from clinical depression. WHODAS measures the functional impairment resulting from psychiatric and physical comorbidity. The DQOL assesses subjective quality of life by incorporating medical and psychosocial dimensions. These instruments facilitate a thorough assessment of the manifestation of depression in diabetic patients, encompassing both its psychiatric diagnosis and its wider implications for functional status and quality of life.

## Results

A total of 186 participants (52.7% female, mean age =  $49.8 \pm 12.3$  years) were recruited through consecutive sampling. 42.4% of people had moderate-to-high diabetes distress ( $DDS \geq 2.0$ ), and 29.6% of people had clinically significant depression ( $PHQ-9 \geq 10$ ). The mean HbA1c was  $8.4 \pm 1.6\%$ . The degree of depression had a negative correlation with DQOL ( $r = -0.58$ ,  $p < 0.001$ ) [1,13,9] and a positive correlation with HbA1c ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.001$ ), DDS ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.001$ ), and WHODAS total score ( $r = 0.53$ ,  $p < 0.001$ ). PHQ-9 and DDS together accounted for 38% of the variance in HbA1c levels, according to regression analysis. The study population's sociodemographics show a slight female control.

predominance (52.7%) and a mean age of 49.8 years. The participants' moderately chronic disease course was indicated by the mean duration of diabetes, which was 9.1 years. In line with the global distribution pattern of diabetes prevalence, type 2 diabetes mellitus affected about three-quarters (74.2%) of the sample. The mean HbA1c level of  $8.4 \pm 1.6\%$ , which was higher than the advised target of less than 7%, showed that participants' glucose control was generally poor. Psychometrically, the DDS mean score ( $2.21 \pm 0.78$ ) indicates that a significant percentage of participants have clinically significant emotional distress related to diabetes, while the average PHQ-9 score ( $9.7 \pm 5.8$ ) is in the mild-to-moderate depressive range. The average quality of life (DQOL) score was  $58.6 \pm 14.2$ , which indicates a moderate level of satisfaction and a discernible psychosocial burden. Additionally, a mean WHODAS 2.0 score of  $32.5 \pm 17.1\%$  suggests a moderate impairment in day-to-day functioning. The PHQ-9 criteria for clinically significant depression ( $\geq 10$ ) were met by 29.6% of participants. This is consistent with research from around the world that shows depression rates among diabetic populations range from 25% to 35%. Furthermore, 42.4% showed moderate to high levels of diabetes distress ( $DDS \geq 2.0$ ), indicating that this cohort has a significant emotional burden related to managing diabetes. Lastly, moderate-to-severe functional disability ( $WHODAS > 25$ ) was present in 33.8% of patients, highlighting the real-world effects of physical and psychological limitations on daily activities. The need for integrated psychosocial and medical management in diabetic care is highlighted by the elevated levels of both depression and distress, which are probably causing suboptimal glycemic

**Table 1.** Sociodemographic and Clinical Profile of Participants (N = 186)

Variable	Mean ± SD / n (%)
Age (years)	49.8 ± 12.3
Gender (female)	98 (52.7%)
Diabetes duration (years)	9.1 ± 5.7
Type 2 Diabetes Mellitus	138 (74.2%)
Type 1 Diabetes Mellitus	48 (25.8%)
HbA1c (%)	8.4 ± 1.6
PHQ-9 total score	9.7 ± 5.8
DDS mean score	2.21 ± 0.78
DQOL total score	58.6 ± 14.2
WHODAS 2.0 (%)	32.5 ± 17.1

**Table 2.** Prevalence of Psychological and Functional Outcomes

Measure	Clinical Threshold	Prevalence (%)
Clinically significant depression (PHQ-9 ≥ 10)	Moderate or higher depression	29.6%
Moderate/high diabetes distress (DDS ≥ 2.0)	Elevated emotional burden	42.4%
Moderate-to-severe functional disability (WHODAS > 25)	Notable activity limitation	33.8%

**Table 3.** Pearson Correlation Matrix between Glycemic, Psychological, and Functional Variables (N = 186).

Variables	HbA1c	PHQ-9	DDS	DQOL	WHODAS
HbA1c	—	0.42***	0.39***	-0.36***	0.33**
PHQ-9	0.42***	—	0.61***	-0.58***	0.53***
DDS	0.39***	0.61***	—	-0.55***	0.47***
DQOL	-0.36***	-0.58***	-0.55***	—	-0.49***
WHODAS	0.33**	0.53***	0.47***	0.49***	—

Glycemic control (HbA1c), depression severity (PHQ-9), diabetes distress (DDS), diabetes-related quality of life (DQOL), and functional disability (WHODAS 2.0) are the two main clinical and psychometric variables that are shown in the Pearson correlation matrix (Table 3). In the study cohort, there were significant correlations between metabolic and psychological

parameters, with all correlations being statistically significant ( $p < 0.01$ ).

**Discussion**

*Positive Associations:* a moderate positive correlation was observed between HbA1c and PHQ-9 ( $r = 0.42, p < 0.001$ ), suggesting that patients with more severe depressive symptoms tend to have poorer glycemic

control. Similarly, HbA1c correlated positively with DDS ( $r = 0.39, p < 0.001$ ) and WHODAS ( $r = 0.33, p < 0.01$ ), implying that both emotional distress and functional disability are associated with elevated blood glucose levels. These results lend credence to the idea that psychological stress may impede dietary adherence, medication compliance, and diabetes self-management. The strongest correlation in the matrix was between PHQ-9 and DDS ( $r = 0.61, p < 0.001$ ), reflecting a robust overlap between general depressive affect and diabetes-specific emotional distress. This strengthens the conceptual understanding that, despite being separate concepts, diabetes distress and depression frequently coexist and exacerbate one another. A self-perpetuating cycle of emotional exhaustion and inadequate disease control can result from patients with depressive symptoms feeling more burdened by the demands of diabetes-related self-care. Additionally, there was a moderately positive correlation between depression (PHQ-9) and functional disability (WHODAS;  $r = 0.53, p < 0.001$ ), suggesting that higher levels of depressive symptomatology are linked to more impairment in participation, social functioning, and everyday life activities. Likewise, there was a positive correlation between DDS and WHODAS ( $r = 0.47, p < 0.001$ ), indicating that diabetes distress is linked to both practical functioning limitations and emotional distress. *Negative Associations:* In contrast, DQOL scores were negatively correlated with all other psychological and metabolic variables. Specifically, significant inverse correlations were found with PHQ-9 ( $r = -0.58, p < 0.001$ ), DDS ( $r = -0.55, p < 0.001$ ), and WHODAS ( $r = -0.49, p < 0.001$ ). This pattern indicates that increased depression, emotional distress, and disability are all associated with reduced

perceived quality of life. The negative relationship between HbA1c and DQOL ( $r = -0.36, p < 0.001$ ) further suggests that poorer glycemic control diminishes subjective well-being and satisfaction with life.

## Conclusion

Poor glycemic control and a lower quality of life are significantly predicted by depression and diabetes-related distress [5,1,7]. For thorough patient management, psychiatric screening instruments like the DDS and PHQ-9 must be incorporated into diabetes treatment. Sociodemographic distribution: Elevated prevalence observed in females, unemployed individuals, and those with lower levels of educational achievement [15,9]. Depression exhibited a significant association with prolonged diabetes duration, elevated HbA1c levels, and the presence of microvascular complications, including neuropathy and retinopathy. Patients with depression exhibited elevated DDS scores, signifying an increased emotional burden. The DQOL scores indicated a significant reduction, signifying a decline in well-being and satisfaction. WHODAS disability scores were increased in the areas of cognition, mobility, participation, and interpersonal relationships [6,13,8]. The results indicate that depression is a prevalent and clinically relevant psychiatric disorder among diabetic individuals aged 18 to 65. In alignment with global literature, women and patients exhibiting poor glycemic control faced an increased risk. Multiple factors account for this elevated comorbidity.

Biological mechanisms include inflammation, dysregulation of the HPA axis, and alterations in neurotransmitter levels;

- The psychological burden associated with managing chronic illness;
- Behavioral effects encompass inadequate

adherence to treatment and lifestyle modifications. Depression exacerbates clinical outcomes and results in functional disability, evidenced by elevated WHODAS scores, and diminishes life satisfaction, as indicated by lower DQOL scores [6,13,8]. The findings underscore the necessity for integrated psychosomatic care models, involving collaboration among psychiatrists, endocrinologists, and psychologists in the management of diabetic patients [14,11,13,7].

## REFERENCES

1. Abualhamael SA, et al. Quality of life, stress, anxiety and depression among individuals with diabetes in Saudi Arabia. *Front Psychiatry*. 2023;14:1282249.
2. Albai O, et al. Mental status in patients with diabetes mellitus: cross-sectional study. *Brain Sci*. 2021;11(5):617.
3. Ali S, et al. Prevalence of comorbid depression in adults with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2006;23(11):1165-1173.
4. Alwhaibi M, et al. Depression, anxiety, and health-related quality of life in patients with type 2 diabetes. *J Clin Med*. 2024;13(20):6028.
5. Alzahrani O, et al. Mental health issues decrease diabetes-specific quality of life in adults with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2023;21:111.
6. Anderson RJ, et al. Prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069-1078.
7. Bujang MA, et al. Revised version of diabetes quality of life instrument. *J Diabetes Res*. 2018;2018.
8. Camargo A, et al. Disability assessment using WHODAS 2.0. *Fisioter Pesqui*. 2022;29(3):258-266.
9. Fisher L, et al. Diabetes distress scale. *Diabetes Care*. 2008;31(3):626-631.
10. Holt RIG, de Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(3):246-255.
11. Joensen LE, et al. Validation of type 1 diabetes distress scale. *Heliyon*. 2023;9(4):e14633.
12. Liu X, Lv Y. Psychological and social aetiology in diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023.
13. Oluchi SE, et al. HRQoL measurements in diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9245.
14. Verma M, et al. Distress and coping in diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2025.
15. World Health Organization. WHODAS 2.0 manual. Geneva: WHO; 2010.

## **18–65 YAŞLI ŞƏKƏRLİ DIABET PASIYENTLƏRİNDƏ PSIXI POZUNTULARIN MÜQAYISƏLİ TƏDQIQI**

Mehdi Zadə L.A.<sup>1</sup>

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Psixiatriya kafedrası, Bakı

E-mail: leyla.mehdizada@gmail.com

### **Xülasə**

Tədqiqatın əsas məqsədi şəkərli diabetlə (ŞD) yaşayan yetkin pasiyentlərdə depressiyanın yayılma tezliyini, klinik xüsusiyyətlərini və onun həyat keyfiyyəti, funksional fəaliyyət və emosional distress göstəriciləri ilə qarşılıqlı əlaqəsini müəyyənləşdirməkdən ibarət olmuşdur. Tədqiqat 18–65 yaş arası 186 diabetli xəstə arasında aparılmışdır. Klinik-psixiatrik qiymətləndirmə ICD-10 və DSM-5 kriteriyalarına əsaslanaraq aparılmış, eyni zamanda aşağıdakı standartlaşdırılmış psixometrik alətlərdən istifadə edilmişdir: PHQ-9 (depressiya dərəcəsi), Diabetes Distress Scale – DDS (diabetlə bağlı emosional gərginlik), Diabetes Quality of Life – DQOL (diabetlə əlaqəli həyat keyfiyyəti) və WHO Disability Assessment Schedule – WHODAS 2.0 (funksional əlillik dərəcəsi). Məlumatların statistik analizi korrelyasiya və çoxsaylı reqressiya modelləri ilə aparılmışdır. İştirakçıların 29,6 %-də klinik əhəmiyyətli depressiya (PHQ-9  $\geq 10$ ), 42,4 %-də isə orta və yüksək səviyyəli diabet distressi (DDS  $\geq 2,0$ ) aşkar edilmişdir. Depressiya dərəcəsi DQOL ilə mənfi ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ), DDS ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ), WHODAS ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ) və HbA1c ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ) ilə müsbət korrelyasiya göstərmişdir. Depressiya və diabet distressi artdıqca həyat keyfiyyəti əhəmiyyətli dərəcədə aşağı düşmüş, funksional məhdudiyətlər isə artmışdır. Tədqiqat göstərmişdir ki, şəkərli diabet xəstələrində depressiya və diabetlə bağlı emosional distress xəstəliyin gedişatına, qanda şəkərin tənzimlənməsinə və psixososial rifaha mənfi təsir göstərir. Bu səbəbdən PHQ-9 və DDS kimi psixometrik alətlərin mütəmadi skrining məqsədilə diabetik pasiyentlərin klinik idarəçiliyinə daxil edilməsi vacibdir. Diabetin yalnız bioloji deyil, həm də psixososial aspektlərindən ibarət kompleks yanaşma xəstələrin ümumi sağlamlıq və həyat keyfiyyətinin yüksəldilməsində mühüm rol oynaya bilər.

**Açar sözlər:** şəkərli diabet, psixi pozuntular, depressiya, təşviş, diabet distressi, həyat keyfiyyəti, funksional pozulma, WHODAS, DDS, DQOL, PHQ-9, 18–65 yaş.

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ВОЗРАСТЕ 18–65 ЛЕТ**

Мехти Задє Л.А.<sup>1</sup>

1. Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра психиатрии, Баку

E-mail: leyla.mehdizada@gmail.com

### **Резюме**

Целью исследования было определить распространенность депрессии, ее клинические особенности, а также взаимосвязь с показателями качества жизни, функционального состояния и диабетического дистресса у взрослых пациентов с сахарным диабетом.

В исследование были включены 186 пациентов с сахарным диабетом в возрасте 18–65 лет. Клинико-психиатрическая оценка проводилась на основе диагностических критериев МКБ-10 и DSM-5. В исследовании использовались стандартизированные психометрические инструменты: PHQ-9 (оценка выраженности депрессии), Diabetes Distress Scale (DDS) – для оценки эмоционального дистресса, связанного с диабетом, Diabetes Quality of Life (DQOL) – для оценки

качества жизни, и WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) – для оценки функциональной инвалидизации.

Статистический анализ проводился с использованием корреляционного анализа и множественной линейной регрессии. Клинически значимая депрессия (PHQ-9  $\geq$  10) была выявлена у 29,6% пациентов, тогда как умеренный и высокий уровень диабетического дистресса (DDS  $\geq$  2,0) наблюдался у 42,4% пациентов.

Выраженность депрессии показала отрицательную корреляцию с показателями качества жизни по шкале DQOL ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ) и положительную корреляцию с уровнем диабетического дистресса по шкале DDS ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ), показателями функциональной инвалидизации по шкале WHODAS ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ) и уровнем гликированного гемоглобина HbA1c ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ). По мере увеличения выраженности депрессии и диабетического дистресса отмечалось достоверное снижение качества жизни и увеличение функциональных ограничений.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что депрессия и диабетический дистресс оказывают отрицательное влияние на течение сахарного диабета, контроль гликемии и психосоциальное благополучие пациентов. В связи с этим рекомендуется регулярное использование психометрических инструментов, таких как PHQ-9 и DDS, в клинической практике для скрининга депрессии у пациентов с сахарным диабетом. Комплексный подход к лечению сахарного диабета, включающий не только биологические, но и психосоциальные аспекты заболевания, играет важную роль в улучшении общего состояния здоровья и качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, психические расстройства, депрессия, тревожность, диабетический дистресс, качество жизни, функциональные нарушения, WHODAS, DDS, DQOL, PHQ-9, взрослые 18–65 лет.

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.142>

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ, РОЛЬ МЕТИРОЗИНА

Бабаева М.Я.<sup>1</sup>, Гусейнова Г.А.<sup>2</sup>, Казимова А.У.<sup>2</sup>, Гаджиева С.И.<sup>3</sup>, Ягубов К.М.<sup>2</sup>

### Резюме

Стресс представляет собой адаптационную реакцию организма, направленную на поддержание гомеостаза при воздействии неблагоприятных факторов. Его реализация обеспечивается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем. Продолжительная стимуляция этих систем может вызывать психосоматические и репродуктивные нарушения. Психологический стресс негативно влияет на фертильность, особенно у женщин, и может приводить к бесплодию. В нашем исследовании по изучению влияния экспериментального стресса на возможное повреждение яичников крысы использовали Метирозин – препарат, который ингибирует фермент тирозина -Тирозин Гидроксилазу, участвующий в синтезе катехоламинов. В статье представлены материалы и методы исследования, информация об экспериментальных группах и полученных результатах.

**Ключевые слова:** Стресс, бесплодие, патофизиология, метирозин, яичники

### ВВЕДЕНИЕ

Стресс представляет собой универсальную адаптационную реакцию организма, формирующуюся в ответ на воздействие внешних либо внутренних факторов, нарушающих

гомеостатическое равновесие. Данная реакция реализуется посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) и симпатoadреналовой систем (САС), обеспечивающих физиологический отклик организма на стрессорные стимулы, потенциально угрожающие психическому и соматическому состоянию человека [1]. Катехоламины, высвобождаемые в результате активации САС, выполняют ключевую регуляторную функцию в деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной и иммунной систем. Однако пролонгированная или повторяющаяся стимуляция систем ГГН и САС

### Yazışma üçün əlaqə:

Бабаева М.Я.<sup>1</sup>, Гусейнова Г.А.<sup>2</sup>, Казимова А.У.<sup>2</sup>, Гаджиева С.И.<sup>3</sup>, Ягубов К.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра внутренних болезней 2

<sup>2</sup>Кафедра фармакологии Баку, Азербайджан

<sup>3</sup>Кафедра патологической физиологии, Баку, Азербайджан

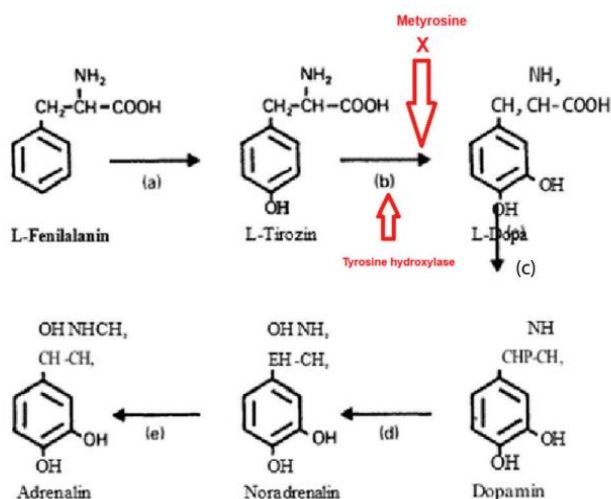
E-mail: dr.babayevamansura@gmail.com



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

ассоциируется с повышенным риском развития психических и соматических нарушений. Согласно данным ряда исследований, психологические расстройства у женщин чаще сопровождаются нарушениями репродуктивной функции и бесплодием по сравнению с мужчинами. Анализ литературных источников свидетельствует о том, что психологический стресс может индуцировать развитие репродуктивной дисфункции и бесплодия, при этом оксиданты, антиоксиданты, а также гормоны кортизол, адреналин и норадреналин, вероятно, играют определённую роль в патогенетических механизмах указанных нарушений. Более того, согласно современным данным, терапевтическое применение антиоксидантов, а также ингибиторов синтеза катехоламинов и кортизола, может обладать потенциальной эффективностью при лечении бесплодия, обусловленного воздействием психоэмоционального стресса. В нашем исследовании по изучению влияния экспериментального стресса на возможное повреждение яичников крыс препарат, который мы использовали –

это Метирозин, который ингибирует фермент тирозина - Тирозин Гидроксилазу, участвующий в синтезе катехоламинов. Было показано, что ингибитор тирозингидроксилазы метирозин ( $\alpha$ -метилпаратиразин) ингибирует превращение тирозина в 3,4-дигидроксифенилаланин, что является лимитирующей стадией синтеза катехоламинов. Метирозин, фармацевтический препарат, оказывает свое биологическое действие, ослабляя синтез катехоламинов путем избирательного ингибирования активности тирозингидроксилазы, фермента, играющего ключевую роль в вышеупомянутом пути биосинтеза (Рис. 1) [2]. Метирозин оказался полезным при лечении гипертонии, вызванной избыточной выработкой катехоламинов при феохромоцитоме и параганглиоме [3]. Аналогичные результаты исследования также показали, что уровни норадреналина, а также адреналина снижаются в образцах крови животных, которым вводили метирозин [4]. В одном из недавних исследований сообщалось, что метирозин защищает ткань яичников от окислительного и воспалительного повреждения [5].



**Рис. 1.** Путь биосинтеза катехоламинов и участвующие в нем ферменты.  
 (a) L-phenylalanine hydroxylase;  
 (b) L-tyrosine hydroxylase;  
 (c) aromatic L-amino acid decarboxylase;  
 (d) dopamine- $\beta$ -hydroxylase;  
 (e) phenylethanolamine N-methyl transferase

Информация, полученная из литературы в результате многочисленных исследований, показывает, что психологический стресс увеличивает выработку оксидантов, адреналина, норадреналина и кортизола, которые могут привести к репродуктивной дисфункции и бесплодию. Таким образом, это позволяет предположить, что метирозин может быть полезен при лечении репродуктивной дисфункции и бесплодия, вызванных психологическим стрессом.

**Цель нашего исследования** — гистопатологическое исследование влияния метирозина при повреждении яичников, репродуктивной дисфункции и бесплодия, которые могут возникнуть у животных, подвергнутых экспериментальному психологическому стрессу.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследовании использовано в общей сложности 36 самок крыс Wistar-альбиносов весом от 260 до 280 граммов. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: здоровые (HG), стресс-контроль (STC), стресс + метирозин Metyrosine (STMS). Для создания психологического стресса у животных в настоящее время широко используется известный метод принудительной иммобилизации (МПИ) [10]. Для проведения эксперимента животным в группе (STMS) (n=12) вводился метирозин (50 мг/кг 2 раза в день) в желудок через зонд. Дистиллированную воду применяли в том же объеме (0,5 мл) в качестве растворителя группам животных 3Г HG (n=12) и STC (n=12). Через час после введения препаратов всех животных (кроме HG) помещали в положение лежа

на спине, связывая лапы и подвергали стрессу, удерживая в этом положении в течение 1 часа. Эту процедуру повторяли один раз в день в течение 30 дней. В конце этого периода шесть (n=6) крыс из каждой группы умерщвляли с помощью анестезии высокой дозы и извлекали их яичники, ткань яичников подвергали гистопатологическому исследованию. Остальных животных (по 6 крыс из каждой группы) содержали в лабораторных условиях вместе со взрослыми крысами-самцами в течение двух месяцев для размножения. Самок крыс, у которых наступила беременность в течение этих двух месяцев, помещали в отдельные клетки и содержать поодиночке в соответствующей среде. Крысы, не родившие в течение двух месяцев, считались бесплодными. Все экспериментальные результаты оценивали путем сравнения между группами.

**Гистопатологические процедуры:** Ткани яичников фиксировали в 10% растворе формалина в течение 72 часов, после фиксации образцы тканей промывали под водопроводной водой в кассетах в течение 24 часов. Затем образцы обрабатывали обычным спиртом (70%, 80%, 90% и 100%) для удаления воды из тканей и после чего ткани пропускали через ксилол, залитый парафином. После исследования тканей получили срезы толщиной 5 мкм для гистопатологической оценки, эти срезы окрашивали гематоксилином-эозином (H&E), и ткани оценивались с помощью светового микроскопа (Olympus BX 51, Япония) патологом, который не имел представления об экспериментальных группах и не знал о протоколе примененного лечения, фотографии сделаны цифровой камерой (Olympus

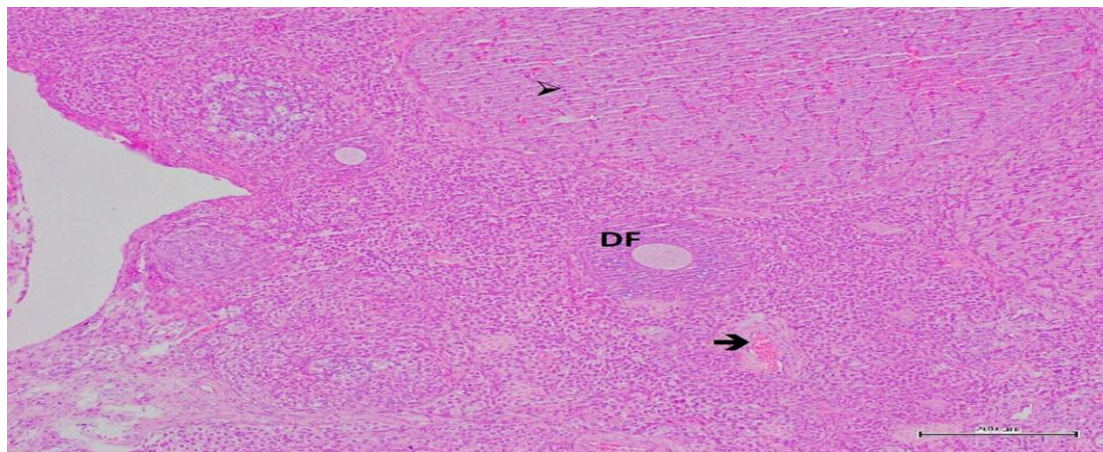
DP 71). Тяжесть гистопатологического повреждения на каждом срезе ткани оценивалась по степени 0–3 (0 – нормальное, 1 – легкое повреждение, 2 – среднее повреждение и 3 – тяжелое повреждение).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

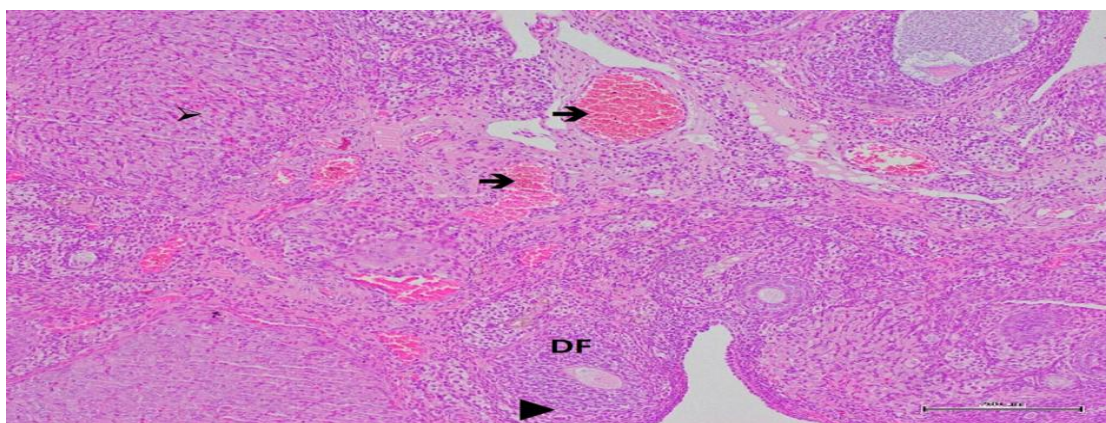
Как видно на рисунке 2, когда ткани яичников контрольной группы (HG) были оценены гистологически, структура коркового и мозгового вещества оказалась нормальной. Было замечено, что развивающиеся фолликулы имели нормальное строение. В фолликулах были здоровые на вид ооциты и

гранулезные клетки. В медуллярной строме наблюдались кровеносные сосуды нормального размера и структуры. Выявлена дегенерация фолликулов, развивающихся в ткани яичников группы STC. Застой и расширение кровеносных сосудов были обнаружены в области, связанной с медуллярной стромой (Рис. 3). Дегенерация наблюдалась в развивающихся фолликулах, которых в ткани яичников группы STMS было мало. Кроме того, в мозговом веществе были обнаружены расширенные застойные кровеносные сосуды (Рис. 4).

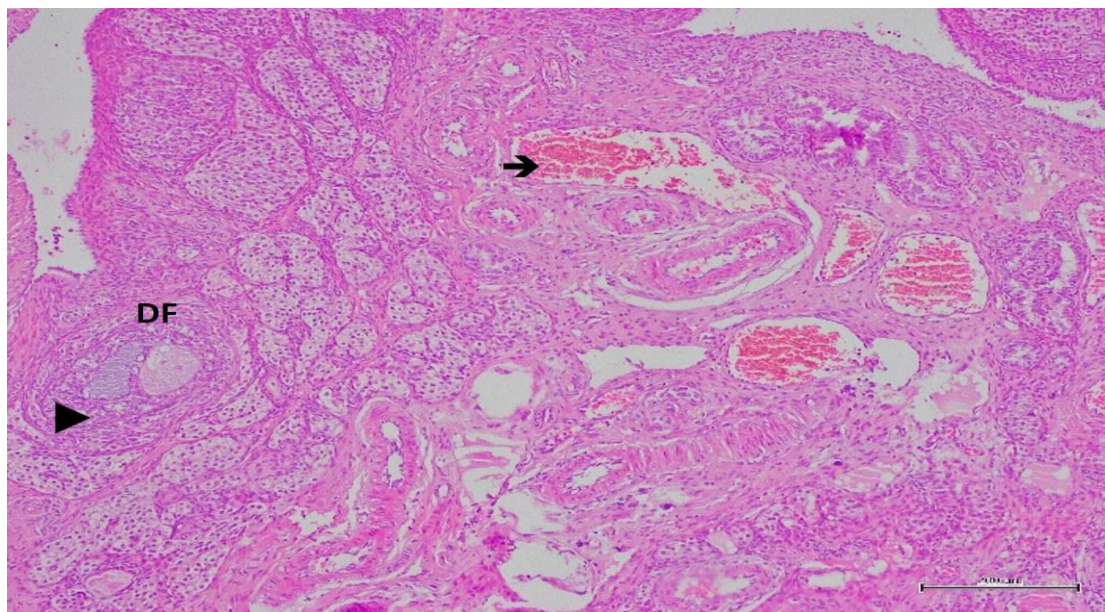
**Рис. 2.** Ткань яичников группы (HG). DF: развивающийся фолликул (developing follicule), ►: желтое тело (corpus luteum), кровеносный сосуд мозгового вещества (H&Ex100)



**Рис. 3.** Ткань яичников группы (STC). DF: развивающиеся фолликулы (developing follicule), ►: дегенерация развивающихся фолликулов, ►: желтое тело (corpus luteum): расширенные и переполненные кровеносные сосуды в мозговом веществе (H&E x100).



**Рис. 4.** Ткань яичников группы (STMS). **DF:** развивающиеся фолликулы (**developing follicule**), **▶:** дегенерация развивающихся фолликулов, **➤:** расширенные и переполненные кровеносные сосуды в мозговом веществе (H&E x100).



#### Результаты репродуктивного теста

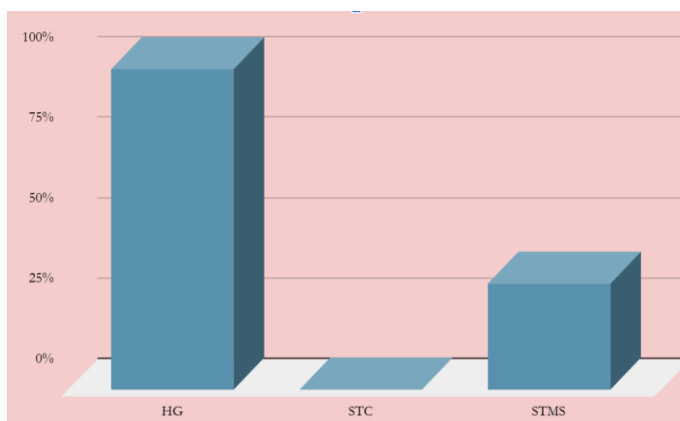
Бесплодие не развилось ни у одного из шести животных здоровой группы (HG), использованной для разведения. Однако шесть животных, подвергшихся

стрессу из-за применения МПИ, не родили. Метирозин предотвратил развитие стрессового бесплодия на 33,3%.

**Таблица 1.** Влияние метирозина на стресс-индуцированное бесплодие

Группы	Животное	Родившее животное Р	Неродившее животное Р
животных	(количество)	(количество)	(количество)
<b>HG</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>-</b>
<b>STC</b>	<b>6</b>	<b>-</b>	<b>6</b>
<b>STMS</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>

**Результаты репродуктивного теста:**  
**HG-100% рождаемость;**  
**STC-0% рождаемость;**  
**STMS-33,3% рождаемость**



## ДИСКУССИЯ

В данном исследовании изучаются гистопатологические изменения, вызванные экспериментальным стрессом в тканях яичников крыс, и оценивается защитное действие метирозина против возможной репродуктивной дисфункции, вызванной стрессом. Полученные нами данные свидетельствуют о негативном влиянии психологического стресса. Адаптивная реакция на стресс возникает, когда гомеостаз организма находится под угрозой или воспринимается как находящийся под угрозой [6]. Во время стресса активизируются адаптивные формы поведения, защищающие особь и вид, в то время как биологически ценные процессы, такие как размножение, подавляются. Эта адаптация поддерживается различными физиологическими изменениями [6].

В литературе было показано, что постоянное воздействие гиперактивности симпатических нервов на яичники способствует сужению сосудов яичников и их недостаточности [7,8]. Эти разносторонние воздействия позволяют предположить, что подавляющее влияние стресса на репродуктивную функцию носит системный характер со множественными механизмами.

В этом исследовании оценивалось терапевтическое действие метирозина на возможную репродуктивную дисфункцию, вызванную окислительным стрессом, воспалением, повышением уровня катехоламинов и гормональными изменениями, вызванными экспериментальным стрессом.

Препарат Метирозин ингибирует фермент тирозин гидроксилазу, который участвует в синтезе катехоламинов, тем самым предотвращая превращение тирозина в дофа и снижая уровень катехоламинов. Благодаря этому эффекту, как было показано, снижается окислительный стресс и воспаление в различных тканях [9,10]. Эмир и соавторы (2025) сообщили, что метирозин снижает кардиотоксичность, вызванную метилфенидатом, снижает уровни MDA, ADR, NDR, DOP и повышает уровни tGSH [9]. Аналогичные результаты были получены также в моделях ишемии/реперфузии желудка и яичников [10].

Только два животных, получавших метирозин – (33%), показали плодовитость в тесте на репродуктивность. Эти результаты свидетельствуют о том, что влияние метирозина на фертильность ограничено. По нашим данным, стресс вызывал дегенеративные изменения в

ткани яичников, наблюдались застойные явления и расширение кровеносных сосудов. Эти выводы также подтверждаются материалами некоторых исследований в литературе. Например, Chukwuebuка и соавторы (2020) сообщили о клеточной дегенерации, кровоизлияниях, инфильтрации воспалительными клетками и снижении числа фолликулов в тканях яичников крыс, подвергшихся стрессу [11]. Аналогичным образом, дегенерация фолликулов и сосудистый застой были зарегистрированы в модели лекарственно-индуцированного повреждения яичников, при котором уровни кортикостерона были высокими [12].

В нашем исследовании было отмечено, что в группе метирозина было достигнуто частичное улучшение структуры ткани яичников.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В данном исследовании оценивалось негативное влияние психологического стресса на репродуктивные функции крыс, а также изучалась терапевтическая роль метирозина в отношении этих негативных последствий. Результаты исследования показали, что стресс вызывает структурные и функциональные нарушения в тканях яичников вследствие окислительного стресса, воспаления и изменений уровня гормонов. В то время как репродуктивные тесты показали, что стресс является причиной 100% бесплодия, лечение метирозином обеспечило более ограниченную защиту.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Palamarchuk IS, Slavich GM, Vaillancourt T, Rajji TK. Stress-related cellular pathophysiology as a crosstalk risk factor for neurocognitive and psychiatric disorders. *BMC Neurosci.* 2023 Dec 12;24(1):65. doi: 10.1186/s12868-023-00831-2. PMID: 38087196; PMCID: PMC10714507.
2. M. Babayeva, O. Kağan Çakır, Gülbaniz Hüseynova, Halis Süleyman. The Use of Metyrosine in the Treatment of Pheochromocytoma and Paraganglioma Patients: A Review of the Literature . Accepted: 08.07.2025. *Arch Basic Clin Res* DOI: 10.5152/ABCR.2025.24317.
3. Fang F, Ding L, He Q, Liu M. Preoperative Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Sep 29;11:586795. doi: 10.3389/fendo.2020.586795. PMID: 33117294; PMCID: PMC7551102.
4. Yilmaz M, Suleyman B, Mammadov R, Altuner D, Bulut S, Suleyman H. The Role of Adrenaline, Noradrenaline, and Cortisol in the Pathogenesis of the Analgesic Potency, Duration, and Neurotoxic Effect of Meperidine. *Medicina (Kaunas).* 2023 Oct 9;59(10):1793. doi: 10.3390/medicina59101793. PMID: 37893510; PMCID: PMC10608679.
5. Yapca OE, Yildiz GA, Mammadov R, Kurt N, Gundogdu B, Arslan YK, Suleyman H, Cetin N. The effects of metyrosine on ischemia-reperfusion-induced oxidative ovarian injury in rats: Biochemical and histopathological assessment. *An Acad Bras Cienc.* 2023 Apr 3;95(2):e20201586. doi: 10.1590/0001-3765202320201586. PMID: 37018835.
6. Coffman, J. A. (2020). Chronic stress, physiological adaptation and developmental programming of the

neuroendocrine stress system. *Future Neurology*, 15(1), FNL39.

7. Hanns, P., Paczulla, A. M., Medinger, M., Konantz, M., & Lengerke, C. (2019). Stress and catecholamines modulate the bone marrow microenvironment to promote tumorigenesis. *Cell stress*, 3(7), 221.

8. Lewiński, A., & Brzozowska, M. (2022). Female infertility as a result of stress-related hormonal changes. *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism*, 3(2-3).

9. Emir, I., Bulut, S., Suleyman, B., Mammadov, R., Yucel, N., Cicek, B., ... & Suleyman, H. (2025). Pathogenesis-directed therapy of methylphenidate-induced oxidative heart damage in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1503032.

10. Yapca, O. E., Yildiz, G. A., Mammadov, R., Kurt, N., Gundogdu, B., Arslan, Y. K., ...

& Cetin, N. (2023). The effects of metyrosine on ischemia-reperfusion-induced oxidative ovarian injury in rats: Biochemical and histopathological assessment. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 95(2), e20201586.

11. Chukwuebuka NB, Emeka OA, Irukefa OS, Iju WJ, Godsday OU, Temitope OG, Nneamaka EC, Peter AC. Stress-induced morphological changes of ovarian histology in female Wistar rats. *Biomed Pharmacol J*. 2020;13 (4).

12. Delibasi, I. B., Gumusburun, N., Bulut, S., Mammadov, R., Yilmaz, B. K., Suleyman, B., ... & Altuner, D. (2025). Hormonal mechanism and pathogenetic therapy of citalopram-induced infertility in female rats. *Reproductive Toxicology*, 108859.

## **STRESS NƏTİCƏSİNDƏ YARANAN SONSUZLUĞUN PATOFİZİOLOJİ ASPEKTLƏRİ, METİROZİNİN ROLU**

*Babayeva M.Y.<sup>1</sup>, Hüseynova G.A.<sup>2</sup>, Kazımova A.U.<sup>2</sup>, Hacıyeva S.İ.<sup>3</sup>, Yaqubov K.M.<sup>2</sup>*

*1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Daxili Xəstəliklər Kafedrası 2*

*2. Farmakologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

*3. Patoloji fiziologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

*E-mail: [dr.babayevamansura@gmail.com](mailto:dr.babayevamansura@gmail.com)*

### **Xülasə**

Stress, mənfi amillərə məruz qaldıqda, bədənin homeostazı saxlamağa yönəlmiş adaptiv reaksiyasıdır, hansı ki, Hipotalamus-hipofiz-adrenal və simpatik-adrenal sistemləri aktivləşdirməklə əldə edilir. Bu sistemlərin uzun müddət stimullaşdırılması psixosomatik və reproduktiv pozğunluqlara səbəb ola bilər. Psixoloji stress, xüsusilə qadınlarda məhsuldarlığa mənfi təsir göstərir və sonsuzluğa səbəb ola bilər. Eksperimental stressin siçovullarda yumurtalıqların potensial zədələnməsinə təsirini araşdıran tədqiqatımızda katexolaminlərin sintezində iştirak edən tirozin fermenti, tirozin hidrosilazı inhibə edən bir dərman olan Metirozindən istifadə etdik. Tədris materialları və metodları, eksperimental qruplar və əldə edilən nəticələr ətraflı müzakirə olunur.

**Açar sözlər:** Stress, sonsuzluq, patofiziologiya, metirozin, yumurtalıqlar

## ***PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF STRESS-INDUCED INFERTILITY, THE ROLE OF METYROSINE***

*Babayeva M.Y.<sup>1</sup>, Huseynova G.A.<sup>2</sup>, Kazimova A.U.<sup>2</sup>, Hacıyeva S.İ.<sup>3</sup>, Yagubov K.M.<sup>2</sup>*

*1. Azerbaijan Medical University, Department of Internal Medicine 2*

*2. Department of Pharmacology, Baku, Azerbaijan*

*3. Department of Pathological Physiology, Baku, Azerbaijan*

*E-mail: [dr.babayevamansura@gmail.com](mailto:dr.babayevamansura@gmail.com)*

### **Abstract**

Stress is the body's adaptive response aimed at maintaining homeostasis when exposed to adverse factors. It is achieved by activating the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal systems. Prolonged stimulation of these systems can cause psychosomatic and reproductive disorders. Psychological stress negatively impacts fertility, especially in women, and can lead to infertility. In our study examining the effects of experimental stress on potential ovarian damage in rats, we used Metyrosine, a drug that inhibits the tyrosine enzyme, tyrosine hydroxylase, which is involved in the synthesis of catecholamines. The study materials and methods, experimental groups, and results obtained are discussed in detail.

**Key words:** Stress, infertility, pathophysiology, metyrosine, ovaries.

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.137>

## MÜXTƏLİF TİP HÜCEYRƏLƏRDƏ “SUMAX MEYVƏSİNDƏN ALINMIŞ EKSTRAKTIN” MUTAGEN ƏLEYHİNƏ AKTİVLİYİ

Quliyev M.İ.<sup>1</sup>, Əliyərbəyova A.Ə.<sup>1</sup>, Quliyeva N.T.<sup>1</sup>

### Xülasə

Məqsəd süni mutagen maddələrin (metilnitrozoquanidin - MNNQ) təsiri altında, “sumax meyvəsindən alınmış ekstrakt”ın modifikator qabiliyyətini müəyyənləşdirmək və ən effektiv dozasını üzə çıxarmaqdır. Təcrübələr bir-birindən fərqli hüceyrələr üzərində aparılmışdı: ağ cins olmayan (28 həftəlik) siçovulların bud sümüyü iliyinin hüceyrələri və sağlam donordan alınmış insanın periferik qan limfositləri. Metilnitrozoquanidin - MNNQ təsiri altında, “sumax meyvəsindən alınmış ekstrakt”ın modifikator qabiliyyətinin ən effektiv dozası uyğun olaraq 0,3mq/100q və 0,01 mkq/ml dozası olmuşdu.

**Açar sözlər:** metilnitrozoquanidin, Antimutagen, sumax meyvəsindən alınmış ekstrakt, Antimutagen aktivlik, Süni mutagen, Təbii antimutagen maddə.

### Giriş

Artıq bir əsrə yaxın müddətdir ki, mütagen və kanserogen maddələrin zərərli təsirinə qarşı müqavimət göstərmək qabiliyyəti olan maddələrin axtarışı davam edir. Bu istiqamətdə həm bitki mənşəli təbii maddələrin, həm də süni maddələrin axtarışına xüsusi diqqət yetirilir. Baxılan problemi aradan qaldırmaq üçün qaunvericilik tədbirləri ilə yanaşı, əsas

istiqamətlərdən biridə ətraf mühit amillərinin mutagen və kanserogen təzyiqini aradan qaldırmaq qabiliyyəti olan mutasiya proseslərinin korrektorlarının axtarışdı.

Bu tədqiqatda qarşıya qoyduğumuz məqsəd süni mutagen maddələrin təsiri altında, “sumax meyvəsindən alınmış ekstrakt”ın modifikator qabiliyyətini müəyyənləşdirmək və ən effektiv dozasını üzə çıxarmaqdır. Bunun üçün ekstraktın geniş diapazon sulu dozaları 0,001; 0,01; 0,1; 1,0; 10; 100 götürülmüşdü.

Sumax bitkisinin seçilməsi respublikamızda bu bitki kulturasının geniş yayılması ilə şərtlənir və hər şeydən əvvəl isə müxtəlif amillərin zədələyici təsirinə qarşı irsiyyət davamlılığını təmin etməyə, həmçinin DNT strukturunda yaranmış ilkin zədələnmələri

### Yazışma üçün əlaqə:

Quliyev M.İ.<sup>1</sup>, Əliyərbəyova A.Ə.<sup>1</sup>, Quliyeva N.T.<sup>1</sup>

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Sitologiya, embriologiya və histologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: mahir-quliyev-65@mail.ru



aradan qaldırmağa potensial qabil olan, çoxlu metabolitləri öz tərkibində saxlaması ilə əlaqədardır.

### Material və metodlar

1. Tədqiqat obyektləri. Təcrübələr bir-birindən fərqli hüceyrələr üzərində aparılmışdı: ağ cins olmayan (28 həftəlik) siçovulların bud sümüyü iliyinin hüceyrələri (cədvəl 1) və sağlam donordan alınmış yüksək inkişaf səviyyəsində olan insanın periferik qan limfositləri (cədvəl 2).

2. Mutagen maddə. Genomun mühafizəsinin effektivlik qiymətini müəyyən etmək üçün götürdüyümüz mutagen maddə **MNNQ** (metilnitrozoquanidin) təbiətinə, tipinə, irsi substratlarla qarşılıqlı təsir mexanizminə, həmçinin DNT molekulunda yaratdıqları ilkin zədələnmələrə görə digər mutagen maddələrdən fərqlənir.

Düzünə tipli təsire malik mutagen maddə olan "Metilnitrozoquanidin" mono- və polifunksional alkiləşdirici birləşmə olub, başlangıç formada DNT – hədəflə qarşılıqlı təsirdə olur. Təcrübələrdə model mutagenin seçilməsi zamanı, həmçinin onların DNT molekulunda əmələ gətirdikləri ilkin zədələnmə tiplərinin spektri də nəzərə alınmışdır. Belə ki, MNNQ alkil qruplarının donoru olaraq, alkiləşmiş nukleotidlər tipli ilkin zədələnmələri əmələ gətirir.

3. Analiz üsulları.

a).  $M = \frac{n \cdot 100\%}{N}$ ; M = mutasiya tezliyi. n = bacı xromatid mübadiləsi. N = öyrənilmiş bütün hüceyrələr.

$td = \frac{M_2 - M_1}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$  td - kənarlanma.  $M_1$  – kontrol variantın mutasiya tezliyi.  $M_2$  – təcrübə variantın mutasiya tezliyi.  $m_1^2$  – kontrol variantın səhvi,  $m_2^2$  – təcrübə variantın səhvi.  $m$  - səhv.  $P$  – dəqiqlik fərqi.

$AEF = - \frac{i-c}{i}$ . AEF – mutagen əleyhinə effektivlik faktoru. i - ilkin mutasiya göstəricisi,

c - ilkin mutasiya göstəricisinə görə sonrakı modifikasiya olunmuş mutasiya səviyyəsi.

b). Ümumi qəbul olunmuş anafaza üsulu ilə laboratoriya heyvanlarının sümük ili hüceyrələrində xromosom aberrasiyalarının tezliyinin analizi.

c). Metafaza üsulu ilə insanın periferik qan limfositlərinin ilkin kulturalarında xromosom quruluşunun dəyişilməsi tezliyinin analizi.

Mutasiya prosesi modifikatorunun aktivlik dərəcəsi,  $AEF = \frac{i-c}{i}$  əvvəlinci və əvvəlinciyə görə modifikasiya olunmuş mutasiya səviyyələri arasında fərqi ilkin göstəriciyə bölərək tapılmışdı.

Laboratoriya heyvanlarında aparılan təcrübələrdə ağ cins olmayan cinsi yetişkənliyə çatmış siçovullara (bədən çəkisi  $160 \pm 10$ qr olan) 5 gün ərzində ayrı-ayrı variantlara hər gün xüsusi kanyula ilə bilavasitə mədəsinə, sumax meyvəsindən alınmış ekstraktın bədən çəkisinə 0,1mq-dən 0,5 mq/100 qr qədər olan son dozaları verilib. Ekstraktın son porsiyası verildikdən bir sutka sonra elə həmin üsulla hər variantda kimyəvi mutagen –MNNQ (3 mq/100qr) verilib.

Ekstraktın yoxlanılmasında təcrübə model kimi sağlam donor insanların periferik qan limfositlərinin ilkin kulturalarından istifadə olunub. Bunun üçün jelatinlə çökdürülmüş qan (1ml jelatin +10 ml qan), tərkibi (1:3) nisbətində heparinləşmiş plazma (0,1 ml hazır "Rixter" heparin məhlulu + 10 ml donor qanı), hazır kultural mühit (199 №-li mühit – 3 hissə + laktalbumin hidrolizəti – 1 hissə + iribuynuzlu heyvanların zərdabı – 1 hissə, + hemaqlyutinasiya reaksiyasının törədiciyi olan fitogemaqlyutin (FQA) (Welcome - 0.1 ml/10 ml qarışığı) olan qarışıq hazırlanıb. Bu şəkildə hazırlanmış qarışıq 5 saat  $37^0$  C temperaturda saxladıqdan sonra ekstraktın 0,001-dən 10 mq/ml-ə qədər diapozonlu dozaları, 17 saatdan sonra isə təcrübə hissələr olan

flakonların mühitlərinə 2 saat müddətində MNNQ (5mkq/ml) əlavə edilib. Bir saat keçdikdən sonra hər iki variantdakı mühit təzə standart mühitlə əvəz olunub. Kulturanın inkişafının 24 saatında təcrübi və kontrol flakonların hamısına son dozası 10mkq/ml olan 5 bromdezoksiuridin daxil

olunub və termostata qoyulub. Kultivasiyanın 72-ci saatında fiksasiya edilərək, xromosom aberrasiyalarının tezliyi və xromatidlərin differensial rənglənmə üsulundan istifadə etməklə hazırlanmış preparatlarda bacı xromatid mübadiləsi tezliyi analiz edilib.

**Cədvəl 1. Ağ cins olmayan siçovulların bud sümüyü iliyinin hüceyrələrində sumax meyvəsindən alınmış ekstraktın mutagen əleyhinə aktivliyi**

Mutagenlər	Təcrübə variantları	Ekstraktın dozaları mq/100 q	Öyrənilmiş bütün variant-lar.	Xromosom aberrasiyalarının tezliyi		Td		P		AEF
				n	M±m	Kontrola görə	Mutagenə görə	Kontrola görə	Mutagenə görə	
Metilnitrozoquanidin	Kontrol	0	903	20	2,21 ± 0,49	-	-	-	-	-
	MNNQ	0	859	97	11,29 ± 1,08	7,69		<0,001	-	-
	Sumax ekstraktı + MNNQ	0,1	911	74	8,12 ± 0,90	5,74	2,25	<0,001	<0,05	0,28
		0,2	905	61	6,74 ± 0,83	4,72	3,35	<0,001	<0,001	0,40
		<b>0,3</b>	<b>868</b>	<b>37</b>	<b>4,26 ± 0,69</b>	<b>2,44</b>	<b>5,49</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,62</b>
		0,4	884	52	5,88 ± 0,79	3,94	4,04	<0,001	<0,001	0,48
		0,5	896	64	7,14 ± 0,86	4,98	3,01	<0,001	<0,01	0,37

**Cədvəl 2. İnsanın periferik qan limfositlərinin ilkin toxumasında sumax meyvəsindən alınmış ekstraktın mutagen əleyhinə aktivliyi**

Təcrübə variantları	Ekstraktın dozası,	Xromosom aberrasiyaları-	td	P	AE F	Bacı xromatid mübadiləsi	td	P	AE F
---------------------	--------------------	--------------------------	----	---	------	--------------------------	----	---	------

	mq/100q	nin tezliyi	Kontrola görə	Muta genə görə	Kontrola görə	Mutagenə görə		BXM / hücerəyə görə	Kontrola görə	Mutagenə görə	Kontrola görə	Mutagenə görə	
		M±m											
Kontrol	0	1,83 ±0,49	-	-	-	-	-	5,17 ±0,71	-	-	-	-	-
MNNQ	0	10,67 ±1,15	7,07	-	<0,001	-	-	14,42 ±1,69	5,05	-	<0,001	-	-
Sumax ekstraktı + MNNQ	0,001	4,91 ±0,56	4,16	4,50	<0,001	<0,001	0,54	7,96 ±0,95	2,36	3,33	<0,05	<0,001	0,45
	<b>0,01</b>	<b>3,77 ±0,52</b>	<b>2,73</b>	<b>5,48</b>	<b>&gt;0,01</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,65</b>	<b>7,05 ±0,83</b>	<b>1,72</b>	<b>3,92</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,51</b>
	0,1	5,19 ±0,58	4,42	4,25	<0,001	<0,001	0,51	8,34 ±0,89	2,78	3,18	<0,01	<0,01	0,42
	1,0	6,44 ±0,75	5,18	3,09	<0,001	<0,01	0,40	9,61 ±1,01	3,61	2,44	<0,001	<0,05	0,34
	10	7,88 ±0,84	6,14	1,96	<0,001	<0,05	0,26	11,01 ±1,14	4,36	1,67	<0,001	<0,05	-

## Müzakirə və yekun

Cədvəl 1-də görüldüyü kimi ağ cins olmayan siçovullarla aparılan təcrübələrdə Sumax meyvəsindən alınmış ekstrakt, düzünə tipli mutagen təsire malik mutagen olan metilnitrozoquanoidin mühtində aprobeasiya edilib. Siçovulun bədən çəkisinə 0,3 mq/100qr dozalı ekstrakt əlavə edildikdə daha yüksək effektivliklə MNNQ vasitəsilə heyvanların bud sümüyü iliyi hüceyrələrində yaradılmış gen mutasiyalarının tezliyini aşağı salır. "Mutagen əleyhinə effektivlik faktoru" 0,62 olmuşdu. Həmçinin 0,3-dən kənar dozalar həddində də (0,1-0,5 mq/100q) müxtəlif effektivliklə qeyd edilən xromosom aberrasiyası tezliyini azaldır.

Cədvəl 2-də müşahidə edilən nəticələr göstərdiki, sumax meyvəsindən alınmış ekstrakt 0,001-dən 1,0 mq/ml diapazon dozada "xromosom aberrasiyalarının tezliyini" və "bacı xromatid mübadiləsinin" əmələ gəlməsinin qarşısını alır. Mutagen əleyhinə ən yüksək effektivlik isə ekstraktın **0,01mq/ml** dozası olmuşdur. Xromosom aberrasiyalarının tezliyi öyrənilən zaman "mutagen əleyhinə effektivlik faktoru" 0,65, bacı xromatid mübadiləsi öyrənilən zaman isə AEF-0,51 olub.

## ƏDƏBİYYAT

1. Current Trends and Future Perspectives of Antimutagenic Agents // Journal of Food Chemistry&

Nanotechnology. URL:  
<http://dx.doi.org/10.17756/jfcn.2016-01>  
 2. Muhammad Akram, Muhammad Riaz, Abdul Wadood Chishti Wadood, Ali Hazrat et. all. Medicinal plants with anti-mutagenic potential // Biotechnology & Biotechnological Equipment, – 34: 1. – P. 309–318. DOI: 10.1080/13102818.2020.1749527  
 3. Muhammad Mushtaq, Bushra Sultana, Farooq Anwar, Sidra Batool. Antimutagenic and Antioxidant po-tential of aqueous and acidified methanol extracts from citrus limonum fruit residues // J. Chil. Chem. Soc., – No. 2. 2015.  
 4. Wang L. E., Hsu T. C., Xiong P., Strom S. S., Duvic M., Clayman G. L., et al. 4-Nitroquinoline-1-oxide-induced mutagen sensitivity and risk of nonmelanoma skin cancer: a case–control analysis. J Invest Dermatol. 2007; 127: 196–25.  
 5. Tshepiso Jan Makhafola, Esameldin Elzein Elgorashi, Lyndy Joy Mc Gaw et. all. The correlation between antimutagenic activity and

total phenolic content of extracts of 31 plant species with high antioxidant activity // BMC Complementary and Alternative Medicine – Vol. 16. Article number: 490. 2016  
 6. Ghania Bouguellid, Chiara Russo, Margherita Lavorgna, Concetta Piscitelli, Karima Ayouni. et. all. Antimutagenic, antigenotoxic and antiproliferative activities of Fraxinus angustifolia Vahl. leaves and stem bark extracts and their phytochemical composition // PLoS One. 2020. – Apr 16;15(4): e0230690. Doi: 10.1371/journal.pone.0230690. eCollection 2020.  
 7. Current Trends and Future Perspectives of Antimutagenic Agents // Journal of Food Chemistry&Nanotechnology. URL: <http://dx.doi.org/10.17756/jfcn.2016-01>  
 8. Muhammad Akram, Muhammad Riaz, Abdul Wadood Chishti Wadood, Ali Hazrat et. all. Medicinal plants with anti-mutagenic potential // Biotechnology & Biotechnological Equipment, – 34:1. – P. 309–318. DOI:10.1080/13102818.2020.1749527

## ANTIMUTAGENIC ACTIVITY OF “SUMAC FRUIT EXTRACT” IN VARIOUS CELL TYPES

Guliyev M.I.<sup>1</sup>, Aliyarbeyova A.A.<sup>1</sup>, Guliyeva N.T.<sup>1</sup>

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

### Abstract

The aim of the research were to determine the modifying capacity of “sumac fruit extract” under the influence of artificial mutagens (methylnitrosoguanidine - MNG) and to reveal the most effective dose. The experiments were conducted on different cells: marrow cells of femoral bone of white outbreeding rats (28-week-old) and human peripheral blood lymphocytes from a healthy donor. Result of the study revealed the most effective dose of the modifying capacity of “sumac fruit extract” under the influence of methylnitrosoguanidine - MNG was 0.3 mg/100 g and 0.01 µg/ml, respectively.

**Keywords:** methylnitrosoguanidin, Antimutagen, Sumac fruit extract, Antimutagenic activity, Artificial mutagenesis, Natural antimutagenic substances

## **АНТИМУТАГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ СУМАХА В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ КЛЕТОК.**

Гулиев М.И.<sup>1</sup>, Алиярбекова А.А.<sup>1</sup>, Гулиева Н.Т.<sup>1</sup>

1. Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра цитологии, эмбриологии и гистологии, Баку

### **Резюме**

Целью исследования было определение модифицирующей способности экстракта плодов сумаха под воздействием искусственных мутагенов (метилнитрозогуанидина – МНГ) и выявление наиболее эффективной дозы. Эксперименты проводились на различных клетках: клетках костного мозга бедренной кости белых беспородных крыс (возраст 28 недель) и лимфоцитах периферической крови человека от здорового донора. В результате исследования выявлено, что наиболее эффективная доза модифицирующей способности экстракта плодов сумаха под воздействием метилнитрозогуанидина – МНГ составила 0,3 мг/100 г и 0,01 мкг/мл соответственно.

**Ключевые слова:** метилнитрозогуанидин, антимуtagen, экстракт плодов сумаха, антимуtagenная активность, искусственный мутагенез, природные антимуtagenные вещества.

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.139>**IN SILICO DESIGN, ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL EVALUATION OF TRITERPENOID GLYCOSIDE SAPOLIDE FROM *SAPONARIA OFFICINALIS* L.**Ashurova L<sup>1</sup>., Sasmakov S<sup>1</sup>., Ramazonov N<sup>1</sup>., Aliyeva Sh<sup>2</sup>., Garaev E. <sup>2</sup>**Abstract**

The aqueous and chloroform fractions of the methanolic extract obtained from the aerial parts of *Saponaria officinalis* L. were evaluated for their antibacterial and antifungal activities. The aqueous fraction exhibited the highest antibacterial activity, with inhibition zones measuring 12 mm against *Bacillus subtilis*, 13 mm against *Staphylococcus aureus*, 18 mm against *Escherichia coli*, and 14 mm against *Pseudomonas aeruginosa*. In silico PASS predictions indicated that sapolide, a major constituent, possesses high probabilities of biological activity, including 92.4% for general antineoplastic effects, 88.7% for pro-apoptotic activity, and 85.4% for antineoplastic activity against lung cancer. Pharmacokinetic analysis revealed that sapolide complies with Lipinski's "rule of five," shows good oral bioavailability, and meets the criteria for drug-likeness. Molecular docking analysis revealed that sapolide binds to Aurora B kinase with binding energies ranging from -10.7 to -7.4 kcal/mol, and to the Pregnane X Receptor with energies from -8.8 to -7.5 kcal/mol. These interactions suggest stable and specific binding, with the sapolide-Aurora B kinase complex, in particular, supporting its potential as a novel inhibitor of this enzyme with antitumor activity. In summary, these findings highlight sapolide as a promising bioactive natural compound with both antimicrobial effects and significant therapeutic potential in oncology.

**Keywords:** *Saponaria officinalis* L., sapolide, *in silico*, molecular docking**INTRODUCTION**

The genus *Saponaria* (Caryophyllaceae) comprises about 40 species distributed across the temperate regions of Eurasia, with a center of diversity in the Mediterranean area [1]. Six species are endemic to the territory of Uzbekistan. Among them, *Saponaria officinalis* L. is particularly notable for its exceptionally high saponin content, which constitutes 20–35% of the root dry mass. Phytochemical investigations of its roots

have led to the isolation of various metabolites, including carbohydrates and triterpenoid glycosides such as saponazides [2] and saponariosides A–M [3–5] together with four aglycones: hederagenin, hydroxyhederagenin, gypsogenin, and quillaic acid [6]. In addition, the leaves of *S. officinalis* contain alkaloids, ascorbic acid, and flavonoids such as vitexin, saponarin, and saponaretin [7,8]. In traditional medicine, decoctions and infusions prepared from the roots and leaves of *S. officinalis* have



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

long been employed for the treatment of respiratory diseases, gastrointestinal disorders, rheumatism, polyarthritis, psoriasis, lichen planus, eczema, and prostate adenoma [9,10]. Recent phytochemical studies of the aerial parts of *S. officinalis* growing in Uzbekistan resulted in the isolation of a new natural saponin, sapolide [11]. This compound had previously only been obtained synthetically through acid hydrolysis of albigenic acid [12]. In modern pharmaceutical research, computer-aided drug design (CADD) has become an essential tool for the discovery of new therapeutic agents with improved efficacy and safety profiles [14]. Among the most widely applied strategies are structure-based drug design (SBDD) and ligand-based drug design (LBDD), which allow the evaluation of biological activity, toxicity, physicochemical parameters, and pharmacokinetic properties of candidate molecules [15].

The present study we evaluate the antibacterial and antifungal activities of extracts and fractions from *S. officinalis* and perform an *in silico* investigation of sapolide, focusing on its predicted biological activity, safety, solubility, bioavailability, pharmacokinetics, and drug-likeness.

---

**Yazışma üçün əlaqə:**

Ashurova L<sup>1</sup>., Sasmakov S<sup>1</sup>., Ramazonov N<sup>1</sup>., Aliyeva Sh<sup>2</sup>., Garaev E. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances AS RUz, Tashkent, Uzbekistan,

<sup>1</sup>E-mail: ashurova\_lola1985@mail.ru

<sup>2</sup> Azərbaycanlı Mədicin Unerveriteti, Bakı, Azərbaycan

<sup>2</sup> E-mail: eldargar@mail.ru

## MATERIALS AND METHODS

**Plant material.** The aerial parts of *Saponaria officinalis* were used in this study. The plant material was collected in July 2020 during the full flowering stage in the Yunusabad district of Tashkent, Uzbekistan. The samples were air-dried, packed in paper bags, and stored in a cool, dark place until further use.

**Extraction and isolation.** The powdered air-dried aerial parts of the plant (1 kg) were extracted five times with methanol at room temperature. After vacuum evaporation, a crude extract (445 g) was obtained, which was suspended in water (5 L) and successively fractionated with chloroform, ethyl acetate, and *n*-butanol.

The *n*-butanol extract (120 g) was chromatographed on a silica gel column (0.03–0.200 mm) using a gradient solvent system of CHCl<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>OH (1:0 → 0:1), yielding four fractions (A–D). Fraction 1 (56 g) was rechromatographed on silica gel (0.040–0.063 mm) with a gradient system of CHCl<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>OH (50:1 → 0:1), resulting in ten subfractions (A1.1–A1.10). Subfraction A1.1–5–6 (48 mg) was further purified by preparative TLC (CHCl<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>OH, 40:1), affording pure sapolide (20 mg). The yield was 0.002% relative to the air-dried plant material.

### Determination of antimicrobial activity.

The fractions of the methanolic extract of *Saponaria officinalis* were evaluated for antibacterial and antifungal activities using a modified agar diffusion method [13].

***In silico* analysis of sapolide.** The biological activity of sapolide was evaluated using the PASS Online, SwissADME, and SwissTarget programs.

**PASS Online** (<https://www.way2drug.com>) was used to predict the biological activity of sapolide based on structure–activity relationship analysis [16].

**SwissADME** (SIB, [www.expasy.org/resources/swissadme](http://www.expasy.org/resources/swissadme))

was used to evaluate the physicochemical properties, solubility, bioavailability, and pharmacokinetic parameters.

**SwissTarget** (SIB, [www.expasy.org/resources/swisstargetprediction](http://www.expasy.org/resources/swisstargetprediction)) was used to predict potential protein targets.

**Molecular docking** was performed using AutoDock Vina 4.3, which was downloaded from the official website ([www.scripps.edu](http://www.scripps.edu)). The AutoDock tools were used to generate the PDBQT file. All docking calculations were carried out with

the AutoDock Vina 4.3 software package in combination with auxiliary tools AutoDock Tools and PyMOL.

The crystalline structures of macromolecules were obtained from the **RCSB Protein Data Bank** ([www.rcsb.org/pdb/](http://www.rcsb.org/pdb/)). All calculations were performed in AutoDock Vina 4.3 using AutoDock Tools and PyMOL.

## RESULTS AND DISCUSSION

**Determination of antimicrobial and antifungal activity.** The results of the antimicrobial activity of *Saponaria officinalis* extracts are presented in Table 1.

**Table 1.** Antimicrobial and antifungal activity of the fractions of the methanolic extract of *Saponaria officinalis*

Samples	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
<i>S. officinalis</i> (aqueous fraction)	12.04±0.10	13.08±0.12	18.08±0.12	14.12±0.13	NA
<i>S. officinalis</i> (chloroform fraction)	7.04±0.10	6.08±0.12	6.08±0.12	7.12±0.13	NA
Ampicillin (10 µg/disc)	28.04±0.10	27.08±0.12	NT	NT	NT
Ceftriaxone (30 µg/disc)	NT	NT	26.08±0.12	28.12±0.13	NT
Fluconazole (25 µg/disc)	NT	NT	NT	NT	30.04±0.10

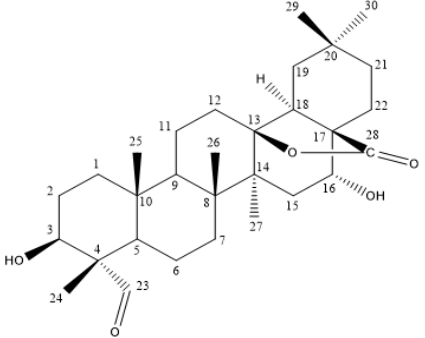
\*NA – not active; NT – not tested

The results (Table 1) showed that the tested extracts inhibited the growth of both Gram-positive and Gram-negative bacterial test strains. The aqueous fraction exhibited the highest antibacterial activity, with inhibition zones measuring 12 mm for *Bacillus subtilis*, 13 mm for *Staphylococcus aureus*, 18 mm for

*Escherichia coli*, and 14 mm for *Pseudomonas aeruginosa*.

**In silico study of sapolide.** The *in silico* predictions of the biological activity of sapolide were obtained using the *PASS Online* program by inputting the chemical structure of the compound. The results were considered within

**Table 2.** Predicted biological activity of the compound sapolide — Pa (0.001–100)

Pa	Pi	Biological activity	Chemical formula of sapolide
0,924	0,005	Antineoplastic	
0,887	0,005	Apoptosis agonist	
0,854	0,004	Antineoplastic (lung cancer)	
0,854	0,004	Caspase 3 stimulant	
0,841	0,002	Transcription factor NF kappa B stimulant	
0,841	0,002	Transcription factor stimulant	
0,827	0,003	Chemopreventive	
0,803	0,003	Nitric oxide antagonist	
0,797	0,002	Caspase 8 stimulant	
0,753	0,005	Phosphatase inhibitor	
0,651	0,009	Hepatoprotectant	

According to the predictions of the PASS Online service (Table 1), the compound sapolide demonstrated the highest probabilities of activity: 0.924 (92.4%) for antineoplastic activity, 0.887 (88.7%) for apoptosis agonist properties, and 0.854

(85.4%) for antineoplastic (lung cancer) activity.

The prediction of physicochemical properties, pharmacokinetic parameters, and drug-likeness indicators of sapolide was carried out using the SwissADME program (Table3).

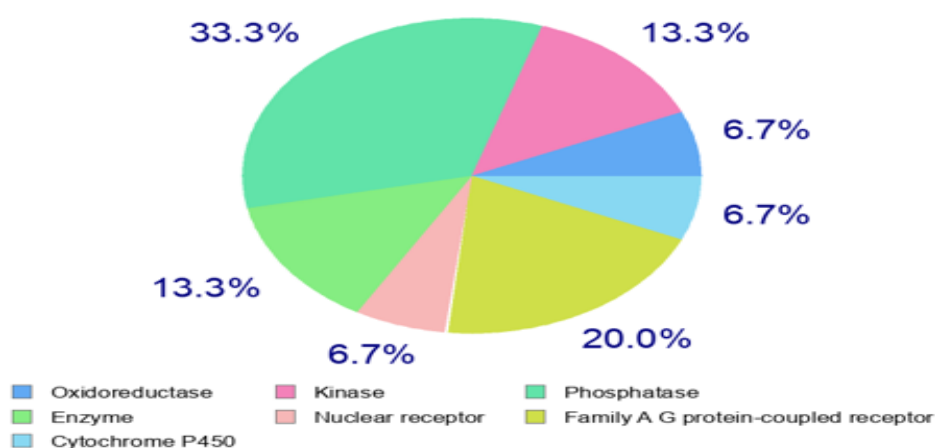
**Table 3.** Predicted parameters (physicochemical properties, solubility, pharmacokinetic characteristics, and drug-likeness) of sapolide according to the SwissADME program

Physicochemical Properties		Water Solubility	
Name		Log S (ESOL)	-6.33
Formula	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub>	Solubility	2.27e-04 mg/ml ; 4.66e-07 mol/l
Molecular weight	486.68 g/mol	Class	Poorly soluble
Num. heavy atoms	35	Log S (Ali)	-7.14
Num. arom. heavy atoms	0	Solubility	3.50e-05 mg/ml ; 7.19e-08 mol/l
Fraction Csp3	0.93	Class	Poorly soluble
Num. rotatable bonds	1	Log S (SILICOS-IT)	-5.61
Num. H-bond acceptors	5	Solubility	1.19e-03 mg/ml ; 2.45e-06 mol/l
Num. H-bond donors	2	Class	Moderately soluble
Molar Refractivity	135.93	<b>Pharmacokinetics</b>	
TPSA	83.83 Å <sup>2</sup>	GI absorption	High
<b>Lipophilicity</b>		BBB permeant	No
Log Po/w (iLOGP)	3.28	P-gp substrate	Yes

Log Po/w (XLOGP3)	5.62	CYP1A2 inhibitor	No
Log Po/w (WLOGP)	5.06	CYP2C19 inhibitor	No
Log Po/w (MLOGP)	4.14	CYP2C9 inhibitor	No
Log Po/w (SILICOS-IT)	5.13	CYP2D6 inhibitor	No
Consensus Log Po/w	4.65	CYP3A4 inhibitor	No
<b>Druglikeness</b>		Log Kp (skin permeation)	-5.28 cm/s
Lipinski	Yes; 0 violation		
Ghose	No; 3 violations: MW>480, MR>130, #atoms>70		
Veber	Yes		
Egan	Yes		
Muegge	No; 1 violation: XLOGP3>5		
Bioavailability Score	0.55		

Based on the results obtained using the SwissADME program (Table 2), it can be predicted that sapolide meets the pharmacokinetic criteria (absorption, distribution, metabolism, and excretion) as well as the physicochemical requirements (no more than five hydrogen bond donors, ten hydrogen bond acceptors, and a molecular weight not exceeding 500 Da, among others) defined by Lipinski's "Rule of Five." The compound demonstrates

good bioavailability and satisfies the criteria for drug-likeness. The SwissTarget program compares the chemical structure of the studied compound with a database of known molecules and predicts similar interactions based on this comparison. Using the SwissTarget program, various macromolecules that may serve as potential biological targets for sapolide were predicted (Figure 1).



**Figure 1.** Biological targets of sapolide (%)

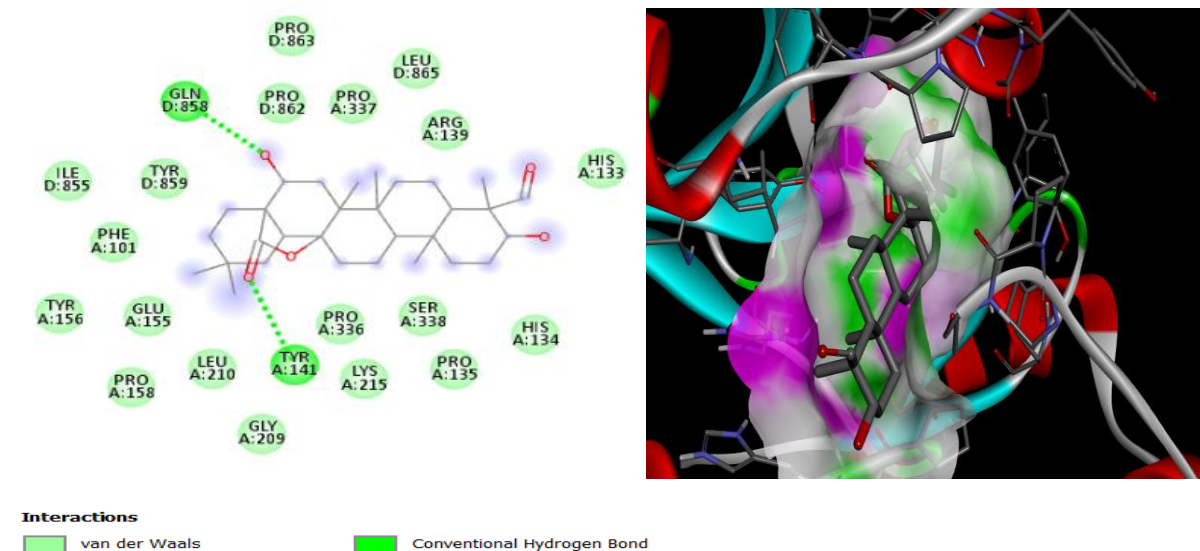
As shown in Figure 1, the results obtained from the SwissTarget program predict that sapolide interacts with macromolecules in the following order: oxidoreductases

(6.7%), kinases (13.3%), phosphatases (33.3%), and so on.

**Molecular docking.** Using AutoDock Vina 4.3, molecular docking was performed to predict the binding mode and affinity of the sapolide ligand to the biological targets—macromolecules identified with the SwissTarget program. AutoDock Vina 4.3

predicts the optimal spatial orientation of the ligand and calculates the interaction energy between the ligand and the macromolecule.

Aurora B Kinase (PDB code: 4AF3)



**Figure 2.** Molecular docking representation of sapolide with Aurora B kinase (2D – left, 3D – right)

**Table 4.** Binding affinity of sapolide to the macromolecule Aurora B kinase

Mode	Affinity (kcal/mol)	RMSD i.b.	RMSD u.b.
1	-10.7	0.000	0.000
2	-8.7	15.386	18.509
3	-8.4	29.458	32.767
4	-8.4	29.482	32.357
5	-8.4	2.177	4.492
6	-8.1	29.956	33.367
7	-7.7	22.817	25.306
8	-7.5	30.390	33.425
9	-7.4	29.762	32.440

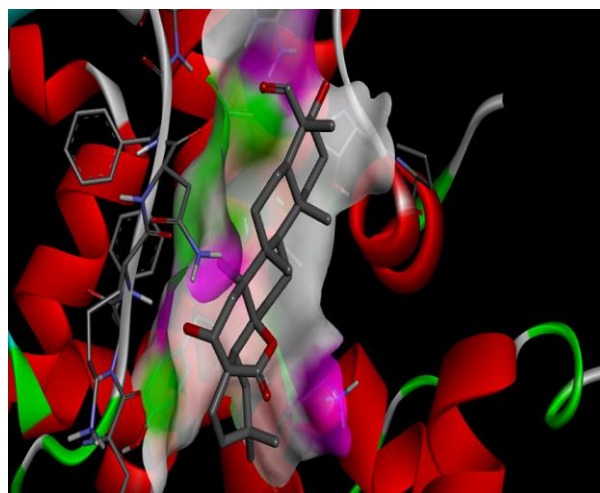
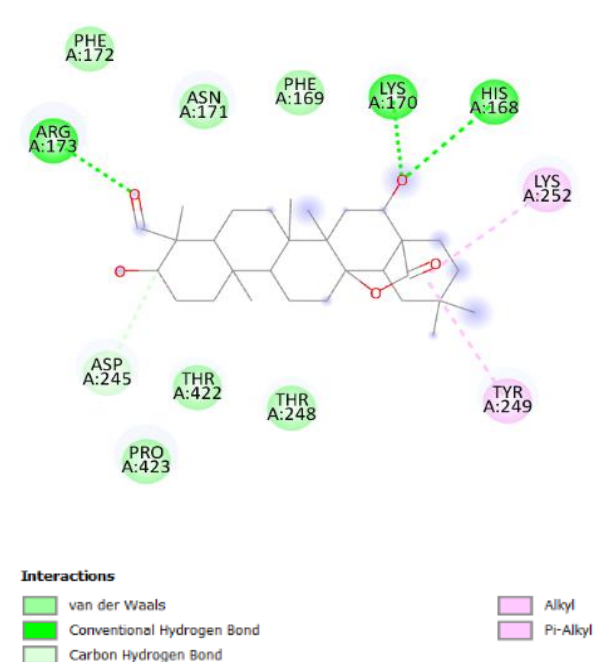
As shown in Figure 2, two oxygen-containing fragments at positions 16 and 28 are involved in interactions with TYR A:141 (interaction between the carbonyl

group of sapolide and the hydroxyl group of tyrosine) and with GLN D:858 (interaction between the hydroxyl group of sapolide and the glutamine residue of the

protein). The blue areas indicate potential regions of electron density, representing electrostatic interactions that correspond to hydrogen bonds. Green dashed lines depict hydrogen bonds between the sapolide ligand and the amino acid residues of Aurora B kinase. The residues shown in green circles are amino acids located approximately 4–5 Å from the ligand, indicating possible hydrophobic,  $\pi$ - $\pi$ , van der Waals, and other interactions. Molecular docking determines the binding affinity and potential biological activity of a low-molecular-weight compound. In docking analysis, it is generally accepted that a ligand with a lower (more negative) binding energy to a macromolecule indicates stronger potential binding [17]. The active binding sites of the Aurora B kinase protein are as follows:

- Hydrophobic: LEU D:865, PRO D:862, ILE D:855, PHE A:101, PRO A:336/337/158, TYR A:156

Pregnane X receptor (PDB code : 8SVN)



**Figure 3.** Molecular docking representation of sapolide with the Pregnane X receptor (2D – left, 3D – right)

- Polar/charged: HIS A:133/134, ARG A:139, LYS A:215, GLU A:155, SER A:338

1. Hydrogen bonds (green dashed lines): Classical hydrogen bonds are formed between the ligand molecule and the following amino acid residues of the protein: GLN (D:858), TYR (A:141).
2. Van der Waals interactions (light green lines): The ligand molecule establishes weak Van der Waals interactions with multiple amino acid residues of Aurora B kinase. These interactions are observed with the following amino acids: ILE (D:855), TYR (D:859), PHE (A:101), GLU (A:155), TYR (A:156), PRO (A:158), LEU (A:210), GLY (A:209), LYS (A:215), PRO (A:135, A:336, A:337, D:862, D:863), LEU (D:865), HIS (A:133, A:134), SER (A:338). These weak hydrophobic interactions contribute to the proper positioning of the ligand within the active site and enhance the overall stability of the binding.

**Table 5.** Binding affinity of sapolide to the macromolecule Pregnane X receptor

Mode	Affinity (kcal/mol)	RMSD l.b.	RMSD u.b.
1	-8.8	0.000	0.000
2	-8.0	11.106	14.503
3	-7.9	22.024	24.219
4	-7.9	2.017	3.371
5	-7.9	21.421	24.724
6	-7.9	27.905	31.026
7	-7.8	22.384	25.223
8	-7.6	21.007	25.321
9	-7.5	2.110	8.677

1. From Figure 3, the following types of interactions can be identified:

2. Hydrogen bonds (green dashed lines): Classical hydrogen bonds are formed between the hydrophilic groups of the ligand and the residues ARG (A:173), LYS (A:170), and HIS (A:168) of the PXR protein. These bonds enhance the binding selectivity and stability of the complex, stabilizing the ligand within the active site of the macromolecule.

3.  $\pi$ -Alkyl interactions (purple dashed lines):

$\pi$ -Alkyl interactions occur between the aromatic rings of the ligand and the residues LYS (A:252) and TYR (A:249) of the protein. The interaction of aromatic residues with the saturated regions of the ligand further enhances the stability of the complex.

4. C–H or Van der Waals interactions (light green lines):

The ligand molecule forms weak Van der Waals interactions with several amino acid residues of the Pregnane X Receptor

(PXR, PDB: 8SVN). These interactions are observed with the residues ASN (A:171), PHE (A:169), PHE (A:172), THR (A:248), THR (A:422), and PRO (A:423). These weak interactions contribute to the proper positioning of the ligand within the active site and help maintain its stability.

A carbon–hydrogen bond is observed between the ligand and the residue ASP (A:245). This weak interaction further stabilizes the position of the ligand.

### CONCLUSION

The aqueous and chloroform fractions of the methanolic extract of the aerial parts of *Saponaria officinalis* L. exhibited antimicrobial activity, with the aqueous fraction showing the strongest inhibition against both Gram-positive and Gram-negative bacterial strains. This effect is most likely associated with the high content of saponins. The triterpenoid glycoside sapolide, isolated from this plant, demonstrated promising pharmacological potential in silico. PASS predictions indicated high probabilities for antineoplastic activity, apoptosis agonist

properties, and activity against lung cancer. Pharmacokinetic and physicochemical analyses confirmed its compliance with Lipinski's "Rule of Five," good oral bioavailability, and overall drug-likeness. Molecular docking revealed strong and stable binding of sapolide to Aurora B kinase and the Pregnane X receptor, with binding energies in the range of  $-10.7$  to  $-7.4$  kcal/mol and  $-8.8$  to  $-7.5$  kcal/mol, respectively. These interactions suggest that sapolide may serve as a promising ligand and potential inhibitor of Aurora B kinase, supporting its further development as a candidate for antitumor therapy.

Overall, these findings highlight sapolide as a bioactive natural compound with dual antimicrobial and anticancer potential, warranting further in vitro and in vivo investigations.

## REFERENCES

1. Dashti, A., (2018). Role of seed micro-morphology in the taxonomy of *Saponaria* (Caryophyllaceae). *Iranian Journal of Botany*, 24(2), 130–137. [10.22092/ijb.2018.123401.1213](https://doi.org/10.22092/ijb.2018.123401.1213).
2. Satish, Ch., Dharmendra, S Rawat., Arun, Bhatt., Phytochemistry and pharmacological activities of *Saponaria officinalis* L.: A review. (2021). *Notulae Scientia Biologicae* 13(1), 10809. <https://doi.org/10.15835/nsb13110809>.
3. Koike, K., Jia, Z., & Nikaido, T. (1999). New triterpenoid saponins and sapogenins from *Saponaria officinalis*. *Journal of Natural Products*, 62(12), 1655–1659. <https://doi.org/10.1021/np990311r>.
4. Jia, Z., Koike, K., & Nikaido, T. (1998). Major triterpenoid saponins from *Saponaria officinalis*. *Journal of Natural Products*, 61(11), 1368–1373. <https://doi.org/10.1021/np980167u>.
5. Jia, Z., Koike, K., & Nikaido, T. (1999). Saponarioside C, the first  $\alpha$ -D-galactose containing triterpenoid saponin, and five related compounds from *Saponaria officinalis*. *Journal of Natural Products*, 62(4), 449–453. <https://doi.org/10.1021/np980434w>.
6. Smulek, W., Zdarta, A., Pacholak, A., Zgoła-Grzeškowiak, A., Marczak, Ł., Jarzębski, M., & Kaczorek, E. (2017). *Saponaria officinalis* L. extract: Surface active properties and impact on environmental bacterial strains. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 150, 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.11.035>.
7. Endonova, G. B., Antsupova, T. P., & Zhamsaranova, S. D. (2015). Study of Flavonoid and Antioxidant Activity of *Saponaria officinalis*. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 12(3), 2017–2021. <http://dx.doi.org/10.13005/bbra/1869>.
8. Lu, Y., Van, D., Deibert, L., Bishop, G., Balsevich, J. (2015). Antiproliferative quillaic acid and gypsogenin saponins from *Saponaria officinalis* L. roots. *Phytochemistry* 113, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.11.021>
9. Charalambous, D., Christoforou, M., Christou, K., Christou, M., Ververis, A., Andreou, M., & Pantelidou, M. (2024). Saponin and phenolic composition and assessment of biological activities of *Saponaria officinalis* L. root extracts. *Plants*, 13(14). <https://www.mdpi.com/2223-7747/13/14/1982>.
10. Ashurova, L. N., Bobakulov, Kh. M., Ramazonov, N. Sh., Sasmakov, S. A., Ashirov, O. N., Azimova, Sh. S., &

Abdullaev, N. D. (2021). Essential oil from the aerial part of *Saponaria griffithiana* and *Saponaria officinalis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 57(5), 970–972. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03527-3>.

11. Kubota, T., Kitatani, H., & Hinoh, H. (1969). Isomerisation of quillaic acid and echinocystic acid with hydrochloric acid. *Tetrahedron Letters*, 10, 771–774. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)87805-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)87805-9).

12. Wayne, P. A. (2009). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement (CLSI document M100-S19)*. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA.

13. Vasiliev, P. M., Golubeva, A. V., Koroleva, A. R., Perfiliev, M. A., &

Kochetkov, A. N. (2023). *Title of the article. Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 11(4), 390–408. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-390-408>.

14. Garaev, E. A., Huseynguliyeva, K. F. (2021). *Modern approaches to assessing the toxicity of xenobiotics*. Azerbaijan Medical Journal, 2, 95–100.

16. D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Gloriozova, A.V. Rudik, D.S. Druzhilovsky, P.V. Pogodin, V.V. Poroykov, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 3, 483–499 (2014).

17. K.V. Goldaeva, *Journal of Bioinformatics and Genomics*, 4(26) (2024).

<https://doi.org/10.60797/jbg.2024.26.6>

## **ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ ФРАКЦИИ *SAPONARIA OFFICINALIS* L. И IN SILICO АНАЛИЗ ТРИТЕРПЕНОВОГО ГЛИКОЗИДА САПОЛИДА**

Ашурова Л.<sup>1</sup>, Сасмаков С.<sup>1</sup>, Рамазонов Н.<sup>1</sup>, Алиева Ш.<sup>2</sup>, Гараев Э.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю.Юнусова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

<sup>1</sup>E-mail: [ashurova\\_lola1985@mail.ru](mailto:ashurova_lola1985@mail.ru)

<sup>2</sup>Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

E-mail: [eldargar@mail.ru](mailto:eldargar@mail.ru)

### **Резюме**

Исследованы водные и хлороформные фракции метанольного экстракта надземной части *Saponaria officinalis* L. на антибактериальную и противогрибковую активность. Наибольшая антибактериальная активность отмечена у водной фракции: зона ингибирования составила 12 мм для *Bacillus subtilis*, 13 мм для *Staphylococcus aureus*, 18 мм для *Escherichia coli* и 14 мм для *Pseudomonas aeruginosa*.

Согласно прогнозам *in silico*, саполид демонстрирует высокую биологическую активность: 92,4% — антинеопластическая активность, 88,7% — агонистические свойства в отношении апоптоза, 85,4% — антинеопластическая активность при раке лёгких. Фармакокинетический анализ показывает, что саполид соответствует «правилу пяти» Липинского, обладает хорошей биодоступностью и удовлетворяет критериям лекарственной схожести.

Молекулярный докинг показал, что саполид связывается с Aurora B Kinase с энергией от  $-10,7$  до  $-7,4$  ккал/моль, а с Pregnane X Receptor — от  $-8,8$  до  $-7,5$  ккал/моль. Это указывает на то, что саполид может быть потенциальным субстратом для этих мишеней. Комплекс саполида с Aurora B Kinase вероятно стабилен и биологически активен. Полученные результаты подтверждают специфичное и прочное связывание саполида с Aurora B Kinase, что делает его перспективным соединением для разработки новых ингибиторов данного фермента с противоопухолевой активностью. Аналогично, комплекс с Pregnane X Receptor указывает на потенциальную биологическую активность саполида как лиганда для этой макромолекулы.

**Ключевые слова:** *Saponaria officinalis* L., саполид, *in silico*, молекулярный докинг

## **SAPONARIA OFFICINALIS L. FRAKSIYALARININ ANTIBAKTERIAL VƏ ANTIFUNGAL AKTIVLIYININ TƏDQIQI VƏ TRITERPEN QLIKOZIDI SAPOLIDIN IN SILICO ANALIZI**

Aşurova L.<sup>1</sup>, Sasmakov S.<sup>1</sup>, Ramazonov N.<sup>1</sup>, Əliyeva Ş.<sup>2</sup>, Qarayev E.<sup>2</sup>

1. Özbəkistan EA-nın akademik S.Yu. Yunusov adına Bitki Maddələri Kimyası İnstitutu, Daşkənd şəh., Özbəkistan

E-mail: [ashurova\\_lola1985@mail.ru](mailto:ashurova_lola1985@mail.ru)

2. Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı, Azərbaycan

E-mail: [eldargar@mail.ru](mailto:eldargar@mail.ru)

### **Xülasə**

*Saponaria officinalis* L. bitkisinin yerüstü hissəsinin metanol ekstraktının sulu və xloroform fraksiyalarının antibakterial və antifungal aktivliyi tədqiq edilmişdir. Ən yüksək antibakterial aktivlik sulu fraksiyada müşahidə olunmuşdur: inhibisiya zonası *Bacillus subtilis* üçün 12 mm, *Staphylococcus aureus* üçün 13 mm, *Escherichia coli* üçün 18 mm və *Pseudomonas aeruginosa* üçün 14 mm təşkil etmişdir. *In silico* proqnozlara əsasən, sapolid yüksək bioloji aktivlik nümayiş etdirir: 92,4% — antineoplastik aktivlik, 88,7% — apoptoza münasibətdə aqonist xüsusiyyətlər, 85,4% — ağciyər xərçəngi zamanı antineoplastik aktivlik. Farmakokinetik analiz göstərir ki, sapolid Lipinskiyin "beş qaydasına" uyğundur, yaxşı bioloji əlçatanlığa malikdir və dərmanabənzərlik meyarlarını ödəyir.

Molekulyar dokinq nəticələrinə görə, sapolid Aurora B kinaza ilə  $-10,7$ -dən  $-7,4$  kkal/mol, Pregnane X reseptoru ilə isə  $-8,8$ -dən  $-7,5$  kkal/mol enerji diapazonunda bağlanır. Bu, sapolidin bu hədəflər üçün potensial substrat ola biləcəyini göstərir. Sapolid–Aurora B kinaza kompleksi ehtimal ki, stabil və bioloji cəhətdən aktivdir. Əldə edilən nəticələr sapolidin Aurora B kinaza ilə spesifik və möhkəm bağlanmasını təsdiqləyir ki, bu da onu antitumor aktivliyə malik yeni inhibitorların hazırlanması üçün perspektivli birləşmə edir. Eyni zamanda, Pregnane X reseptoru ilə əmələ gələn kompleks sapolidin bu makromolekul üçün liqand kimi potensial bioloji aktivliyini göstərir.

**Açar sözlər:** *Saponaria officinalis* L., sapolid, *in silico*, molekulyar dokinq

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.140>

## FISSURECTOMY WITH POSTEROLATERAL SPHINCTEROTOMY IN THE TREATMENT OF CHRONIC ANAL FISSURE

Abbasov V.Sh.<sup>1</sup>, Abdinov E.A.<sup>1</sup>, Sariyeva K.H.<sup>1</sup>

### Abstract

The main aim of the study was to investigate the effectiveness of the modified posterolateral sphincterotomy (PLIS) in the treatment of chronic anal fissure (AF).

During 2 years, 19 patients who were underwent the modified PLIS + fissurectomy for the dorsal localized chronic AF were under our treatment and medical observation. 11 of the patients at the age of 18-62 were men and 8 were women. PLIS (at 5 or 7 o'clock positions) was performed in all patients. Under visual control sphincterotomy was applied involving only the 1/3 distal part of the internal anal sphincter (IAS). In this regard, the landmark was the dentate line. For satisfactory dosing of PLIS during the operation an obturator with a diameter of 33-34 mm was used. The 4-finger inspection was also considered appropriate. In order to increase the mobility of the skin flap after PLIS, the skin was sharply separated from the external anal sphincter (EAS) in 2-2.5 cm along the perianal direction and mobilized, so the flap was prepared for closing the fissurectomy defect. For secure fixation the IAS was also partially taken to the sutures of the fissurectomy defect closure. Specific complications after surgery and the possibility of recurrence were investigated.

Modified PLIS + fissurectomy allows safe surgical control and to perform sphincterotomy without additional incision; considering the low risk of complications and recurrence, it can be applied in the surgical treatment of chronic AF.

**Key words:** anal fissure, posterolateral sphincterotomy, fissurectomy, anal incontinence.

### Introduction

An anal fissure (AF) is a linear wound defect between the dentate line of the anoderm and the outer edge of the anus [1, 2, 3]. AF is a widespread proctological

disease, occurring in all age groups with the same frequency for both sexes [4]. Although AF is mostly primary, it has not exact pathogenesis, but solid faecal excretion and hypertonicity of the IAS are considered to be the main factors of this pathology [5]. AF is manifested mainly with anal pain ± slight bright red bleeding with defecation [2]. If AF does not heal within 6 weeks, it can be recognized as chronic AF [4]. According to other authors' mind, if the fissure is present for less than 8 weeks, it

### Yazışma üçün əlaqə:

Abbasov V.Sh.<sup>1</sup>, Abdinov E.A.<sup>1</sup>, Sariyeva K.H.<sup>1</sup>

1. Azerbaijan Medical University, department of surgical diseases 2, Baku E-mail:kenul.sariyeva@gmail.com



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

should be considered as acute AF. Chronic AF lasts longer and should be accompanied by one or more signs of chronicity (hypertrophied anal papilla at the proximal end of the fissure, sentinel tag at the distal end, and increased tone of IAS fibers along the fissure) [1, 2, 6, 7]. In most cases, AF is mostly located at posterior midline (90 %) and also it may be located at anterior midline (predominantly in women). In 3% of patients fissures can be located at posterior and anterior positions simultaneously. Fissures that located rather than the midline is considered to be atypical or secondary and needs more evaluation, because of possibility of association with serious diseases, like Crohn's disease and immunodeficiency syndromes [2, 7]. The basing aim of the treatment of chronic AF is to relieve IAS spasm associated with a chronic fissure. Although medical treatment is effective in some cases, in vast majorities conservative measures fail. For such cases, surgery remains the gold standard of treatment for chronic AF [4]. Surgical methods for the treatment of chronic AF include anal dilatation, posterior midline internal sphincterotomy (PIS), lateral internal sphincterotomy (LIS), posterolateral sphincterotomy (PLIS), and fissurectomy with advancement flap repair [4]. Treatment has focused on alleviating hypertonicity of the sphincter. The most common surgical treatment is partial internal lateral sphincterotomy. In all types of surgical interventions, the main aim is to reduce sphincter hypertension. The most accepted type of surgical treatment is partial internal lateral sphincterotomy [4, 8]. A recent systematic review shows that patients treated with sphincterotomy have a cure rate of 95.13 %. At the same time, the positive results of surgery may be achieved at the cost of increased

complications, especially persistent incontinence [9].

In the lateral position, internal anal sphincterotomy can be performed both by open and closed methods with almost the same effectiveness, being considered preferable than anal dilatation [10]. Posterior internal sphincterotomy (PIS) was proposed by Eisenhammer in 1951 as a midline incision along the fissure [11]. The aim of sphincterotomy during PIS was to cut the hypertonic part of the IAS muscle in order to reduce anal tone and facilitate fissure healing [12]. Although, in differ from LIS, the PIS can be performed through the same incision without creating a new wound [13], but prolonged healing time due to keyhole deformity and leakage of fecal material are considered as disadvantages of this procedure [1, 13]. However, if there is an intersphincteric fistula connected with the fissure, PIS can still be considered as an alternative treatment for chronic AF [13]. According to other authors' mind, blindfold cutting of the internal sphincter during LIS leads to an increase of incontinence cases [14]. Some researchers noted that fissurectomy and sphincterotomy have the opposite effect [15, 16]. A sphincterotomy can be performed by a fissurectomy, in which a new surgical wound is created. So, by cutting the fibrotic fissure stable wound healing is provided [14]. According to several authors, LIS is recommended now as a standard procedure for the treatment of chronic AF [17, 18], because it is safe, effective and can be repeated [19, 20]. Several reliable studies come to conclusion that there is no significant difference between properly performed open and closed surgical sphincterotomy [7]. Excision of the IAS in LIS can be performed outside the fissure, in the right or left lateral positions under local, regional

or general anesthesia, in the patient's lithotomy or prone jack-knife position, both by open or closed method [21]. Alawady M et al. comparing PLIS and LIS concluded that the time to complete healing was significantly shorter and pain score was significantly lower after PLIS than after LIS which can be due to more reduction in the resting anal pressure after PLIS. Continence disturbances occurred after PLIS less frequently than after LIS; however, no significant differences between the two techniques were noted [22].

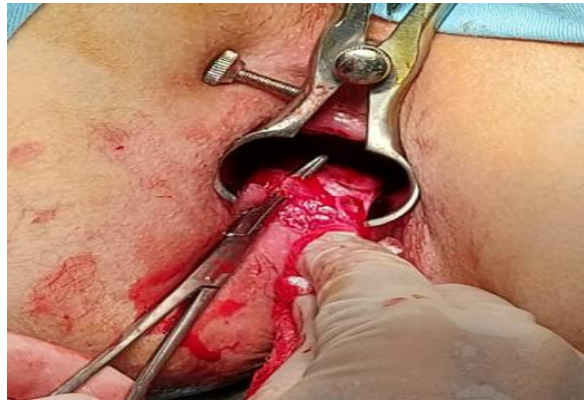
Although various procedures are used in the treatment of AF, meta-analysis study found that for evaluation of the effectiveness of these different procedures more data are needed [23]. Early complications of sphincterotomy include bleeding, hematoma, bruising, perianal abscess, and fistula, but the most important complication is incontinence of different grades. Such cases are observed in up to 30% of patients, especially in patients with weaker, shorter sphincter muscles and in women who have suffered of mechanical damage of sphincter due to childbirth [21].

**The aim of the research** was to study the effectiveness and safety of fissurectomies completed by the posterolateral sphincterotomy (PLS) proposed by us in the surgical treatment of anal callous fissure in terms of symptomatic recovery, complications and relapses. Our main goal was to describe in detail the modified PLIS technique and its results in the surgical treatment of chronic AF. Therefore, we did

not consider comparisons with other surgical treatments for chronic AF.

### **Material and methods**

The patients with the diagnosis of primary chronic AF (located at 6 o'clock position) who underwent fissurectomy with modified PLIS were included in the study. The observations were carried out at the Educational Surgical Clinic of the Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan) during 2 years (2024-2025). Following the medical literature [2, 7], patients diagnosed with acute AF, tuberculosis, ulcerative colitis, secondary chronic fissure connected with Crohn's disease, and chronic AF, accompanied by hypotonicity of the anal sphincter were not included in this study. Besides, patients with associated proctological pathologies were also excluded from the study, because of their possible influence on the final results. The total number of patients was 19; 11 of them were men and 8 were women, the age range was 18-62 years (average age 38 years). The frequency rate according to gender and age was not statistically significant, our conclusion is generally consistent with the results of other studies [4]. All subjects were undergone fissurectomy + PLIS procedure at 5 or 7 o'clock positions by the same surgical team. This factor reduced to zero the possibility of subjective effects connected with different approaches to surgical results. During PLIS, only the distal 1/3 of the IAS was partially dissected, and a dentate line was taken as a marker. Visual control of PLIS allowed to perform optimal sphincterotomy and to achieve meticulous hemostasis (Figure 1).



**Figure 1.** The critical operation view of PLIS performed under visual control up to dentate line

The results of our study are consistent with the facts we found in the medical literature on this issue [15, 16]. For evaluation of the satisfactoriness of PLIS, in the operation an anoscope obturator of 33-34 mm diameter was introduced into the anal canal. After the procedure, the free insertion of the obturator through the anal canal was considered as an indicator of the successful sphincterotomy. The 4-finger principle has been also applied as an equivalent to using an obturator. However, the use of an obturator was considered as more rational one. After performing of PLIS, for closing the fissurectomy defect and secure fixation of the skin flap the operations were continued as we proposed: initially, the skin flap was prepared so that it maintained its integrity and trophism. In order to increase the mobility of the skin flap, a 2-2.5 cm long section of skin was mobilized from EAS by sharp dissection in the perianal direction along the wound. After preparing the flap, when we started to tailor the medial part of the flap, slightly took the superficial fibers of the internal sphincter into the mucocutaneous suture. It induced the fixation of the flap in the anal canal, supporting the mucosa to hold the sutures. So we found it

useful for prevention of postoperative retraction.

In order to minimize thermal tissue stress, it was considered more appropriate to use electrical devices as little as possible, to use cold (ice) throughout the operation, to achieve hemostasis by mechanical pressure and suturing. At the end of the procedure, perianal block by articaine+epinephrine 40 mg+5 mg/1ml injection (total 6-8 ml) and wound dressing with Metronidazole ointment were applied as auxiliary measures to reduce postoperative pain syndrome. The operations were performed under spinal (in most cases) or general anesthesia in the lithotomy position with bladder catheterization to prevent postoperative acute urinary retention and control diuresis. The indications for general anesthesia were patient's choice, including refusal of spinal anesthesia, impossibility of spinal anesthesia or anesthesia risks. Patients were followed 3 months, for assessing symptomatic recovery process and detecting early postoperative complications. Complications, such as bleeding, fever, incontinence, keyhole deformity, abscess and fistula forming; pain severity and recurrence rate were evaluated.

**Discussion of the obtained results**

Anal manometry was performed in 17 patients 2 months after surgery, and only in 1 patient the resting pressure (RP) decreased to 38 mmHg. This case was assessed as 1<sup>st</sup> degree incontinence and was corrected conservatively. In other patients, postoperative RP ranged from 42 to 48 mmHg. Postoperative squeeze pressure (SP) was within the normal range in all patients. Information on early

postoperative complications is presented in Table 1, and all complications that arose were resolved conservatively. Complications such as bleeding, keyhole deformity, abscess and fistula formation, disease recurrence, and the need for repeat surgery were not observed. Our results are generally consistent with statistical data found in the medical literature [4].

**Table 1.** Early postoperative complications and their frequency

Early postoperative complications	Frequency of occurrence (%)
Acute urinary retention	1 (5.26 %)
Bleeding	-
Temperature	1 (5.26 %)
Incontinence (1 degree)	1 (5.26 %)
Relapse of disease	-
Keyhole deformity	-
Abscess and fistula forming	-
Need for repeated surgical intervention	-

Medical parameters such as operation time, volume of blood loss, postoperative patient activation time, need for antibiotic administration, postoperative NSAID and narcotic analgesics use, and postoperative

rehabilitation were investigated, and the results were found to be satisfactory (Table 2). The pain intensity measured by the VAS (the Visual Analogue Scale) was generally considered very weak, with less than 30 points.

**Table 2.** Medical parameters of treatment

Studied parameters	Indices
Duration of operation (min.)	≤ 30
Volume of blood loss (ml)	≤ 30
Postoperative activation of patient (hours)	<12–24
Antibiotic administration (number of patients/days)	1/2
Postoperative NSAID administration (days)	≤ 3
Postoperative narcotic-analgesics prescriptions (number of patients/days)	3/1
Postoperative rehabilitation ( days)	30

As part of our ongoing research, we plan to compare the proposed modified PLIS procedure with the standard LIS procedure.

**Conclusion**

Analysis of the results showed that visual control during fissurectomy with PLIS in all age groups, regardless of gender, allows for reliable dissection of the IAS of the required size without the need for additional incisions. Intraoperative use of a 33-34 mm diameter obturator is recommended to control the sphincterotomy volume. During the closure of the fissurectomy defect for secure fixation of the skin flap in the anal canal, taking superficial internal sphincter fibers into the muco-cutaneous sutures was beneficial in preventing the flap from immediate future displacement and also in avoiding of the keyhole deformity. The operation is comparable to alternative methods in terms of medical and technical aspects, financial costs, and medico-social rehabilitation indicators. Therefore, fissurectomy performed using PLIS can be considered an effective and safe procedure of choice for the surgical treatment of chronic AF, given the low risk of postoperative complications and recurrence.

## REFERENCES

1. Deari A. Ismaeil, Kamil Haydar, Ary Hama Saeed and Alaa Sabeeh Comparison between Open Lateral Sphincterotomy and Posterior Midline Sphincterotomy with Fissurectomy in Treatment of Chronic Anal Fissure/ *Annals of Medical and Health Sciences Research* | November-December 2019 | Vol 9 |; 640-643
2. Simmang CL, Papaconstantinou HT, Jr. Fissure-in-ano PJH. In *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract Elsevier Saunders, USA. 2013 pp. 1907-1310.*
3. Leong AP. Pharmacological treatment of anal fissure-A future role in primary care. // *Singapore Medical Journal. 2003;44:136-140*
4. Mohammed Alawady, Sameh Hany, Emile Mahmoud, Abdelnaby Hosam, Elbanna Mohamed Farid/ Posterolateral versus lateral internal anal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial. // *International Journal of Colorectal Disease. Volume 33, pages 1461–1467 (2018)*
5. Ayantunde AA, Debrah SA. Current concepts in anal fissures. // *World Journal of Surgery. 2006; 30. 2246-2260*
6. Golfam F, Golfam P, Khalaj A, Mortaz SS. The effect of topical nifedipine in the treatment of chronic anal fissure. // *Acta Medica Iranica. 2010: 295-299.*
7. Stewart Sr DB, Gaertner W, Glasgow S, Migaly J, Feingold D, Steele SR. Clinical practice guideline for the management of anal fissures. *Diseases of the Colon & Rectum. 2017;60:7-14.*
8. Shao WJ, Li GC, Zhang ZK (2009). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. // *Int J Colorectal Dis 24: 995–100*
9. P. A. Boland, M. E. Kelly, N. E. Donlon, J. C., Bolger, J. O., Larkin, B. J. Mehigan, et al. "Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomised controlled trials" // *Int. J. Colorectal Dis., vol. 35, no. 10, pp. 1807-1815, 2020.*
10. Nelson RL. Meta-analysis of operative techniques for fissure-in-ano. // *Diseases of The Colon & Rectum. 1999; 42: 1424-1428*
11. Eisenhammer S. The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure. //

- Surgery, Gynecology & Obstetrics. 1959; 109: 583.
12. Eisenhammer S. The surgical correction of chronic internal anal (sphincteric) contracture. // *South African Medical Journal*. 1951; 25: 486-489.
  13. Memon AS, Siddiqui FG, Hamad A. Fissurectomy with posterior midline sphincterotomy for management of chronic anal fissure. // *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010; 20: 229-231
  14. Abdul Sattar Memon, Faisal Ghani Siddiqui and Adeel Hamad Fissurectomy with Posterior Midline Sphincterotomy for Management of Chronic Anal Fissur. // *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2010, Vol. 20 (4): 229-231
  15. Lambe GF, Driver CP, Morton S, Turnock RR. Fissurectomy as a treatment for anal fissures in children. // *Ann R Coll Surg Engl*. 2000; 82:254-7. 11.
  16. Mousavi SR, Sharifi M, Mehdikhah Z. A comparison between the results of fissurectomy and lateral internal sphincterotomy in the surgical management of chronic anal fissure. // *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1279-82. Epub 2009 May 5
  17. Nahas SC, Sobrado CJ, Araujo SE, Aisaka AA, Habr-Gama A, Pinotti HW. Chronic anal fissure: results of the surgical treatment of 220 patients. // *Revista do Hospital das Clínicas*. 1997;52:246-249
  18. Acar T, Acar N, Gungor F, Kamer E, Gungor H, Candan MS, Bag H, Tarcan E, Dilek ON, Hacıyanlı M. Treatment of chronic anal fissure: is open lateral internal sphincterotomy (LIS) a safe and adequate option? // *Asian J Surg*. 2019; 42: 628–633.
  19. Nessar G, Topbas M. Lateral internal partial sphincterotomy technique for chronic anal fissure. // *Indian Journal of Surgery*. 2017; 79: 185-187.
  20. Sarkar S, Kapur N. Lateral internal sphincterotomy under local and spinal anaesthesia for chronic anal fissure: A randomized control trial. // *Hellenic Journal of Surgery*. 2016; 88: 398-401
  21. Lunniss P. The anus and anal canal. In Williams N, O'Connell PR, McCaskie A. *Bailey & Love's Short Practice of Surgery: The Collector's Edition*. CRC Press; 2018;1351- 1353
  22. Mohammed Aawady, Sameh Hany Emile, Mahmoud Abdelnaby, Hosam Elbanna, Mohamed Farid. Posterolateral versus lateral internal anal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Oct;33(10):1461-1467.
  23. Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W, Platt I, Paavana T, Earl S. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010.

## **XRONİK ANAL ÇATIN MÜALİCƏSİNDƏ POSTEROLATERAL SFİNKTEROTOMİYA İLƏ TAMAMLANAN FİSSUREKTOMİYANIN TƏTBİQİ**

Abbasov V.Ş<sup>1</sup>., Abdinov E.Ə<sup>1</sup>., Səriyeva K.H.<sup>1</sup>

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, 2-ci cərrahi xəstəliklər kafedrası, Bakı

E-mail: [kenul.sariyeva@gmail.com](mailto:kenul.sariyeva@gmail.com)

### **Xülasə**

Xronik anal çatın (AÇ) müalicəsində modifikasiya etdiyimiz üsulla posterolateral sfinkterotomiyanın (PLİS) effektivliyinin araşdırılması tədqiqatımızın əsas məqsədi olmuşdur.

**Material və metodlar:** 2 il ərzində dorsal lokalizasiyalı xronik AÇ-a görə təklif etdiyimiz üsulla PLİS + fissurektomiya cərrahi əməliyyatı keçirmiş 19 xəstə müalicəmiz və nəzarətimiz altında olmuşdur. 18-62 il yaş aralığında olan xəstələrdən 11-i kişi, 8-i qadın olmuşdur. Bütün xəstələrdə PLİS (5 və ya 7 radəsində olmaqla) həyata keçirilmiş, sfinkterotomiya vizual nəzarət altında yalnız internal anal sfinkterin (İAS) distal 1/3 hissəsini əhatə etmişdir. Bu baxımdan oriyentirəmiz dişli xətt (dentate line) olmuşdur. PLİS-in qənaətbəxş dozalanması üçün əməliyyat zamanı 33-34 mm diametrlı obturatordan istifadə edilmişdir. 4 barmaq təftişi də praktik cəhətdən qənaətbəxş hesab edilmişdir. PLİS icrasından sonra dəri diliminin hərəkiliyini artırmaq məqsədilə dəri yara boyunca perianal istiqamətdə xarici anal sfinkterdən (EAS) iti sürətdə 2-2,5 sm ölçüdə ayrı-ayrılıqda mobiləşdirilmiş və fissurektomiya deffektinin bağlanması üçün flap hazır vəziyyətə gətirilmişdir. Güvənli fiksasiya üçün fissurektomiya deffektinin tikişlərinə İAS da hissəvi götürülmüşdür. Əməliyyatdan sonra spesifik ağrılaşmalar və residiv ehtimalı araşdırılmışdır. Modifikasiyalı PLİS + fissurektomiya əməliyyatı güvənli cərrahi nəzarətə sahib olmaqla bərabər, sfinkterotomiyanı əlavə kəsik aparmadan icra etməyə imkan verir; ağrılaşma və residiv riskinin cüzi olmasını nəzərə alaraq, xronik AÇ-ın cərrahi müalicəsində tətbiq edilə bilər.

**Açar sözlər:** anal çat, posterolateral sfinkterotomiya, fissurektomiya, inkontinensiya

## **ПРИМЕНЕНИЕ ФИССУРЕКТОМИИ, ДОПОЛНЕННОЙ ПОСТЕРОЛАТЕРАЛЬНОЙ СФИНКТЕРОТОМИЕЙ, В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ**

Аббасов В.Ш<sup>1</sup>., Абдинов Э.А<sup>1</sup>., Сарыева К.Г.<sup>1</sup>

1. Азербайджанский медицинский университет, кафедра хирургических болезней 2, Баку

E-mail: [kenul.sariyeva@gmail.com](mailto:kenul.sariyeva@gmail.com)

### **Резюме**

Основной целью нашего исследования было изучение эффективности постеролатеральной сфинктеротомии (ПЛИС) при лечении хронической анальной трещины (АТ) с использованием модифицированного нами метода.

**Материалы и методы:** В течение 2 лет под нашим наблюдением находились 19 пациентов с хронической анальной трещиной дорсальной локализации, которым была выполнена предложенная нами хирургическая операция: ПЛИС + фиссурэктомия. Возраст пациентов составлял от 18 до 62 лет, из них 11 мужчин и 8 женщин.

У всех пациентов выполнялась ПЛИС (на уровне 5 или 7 часов), при этом сфинктеротомия под визуальным контролем охватывала только дистальную 1/3 часть внутреннего анального сфинктера (ВАС). Ориентиром служила зубчатая линия (dentate line). Для адекватного дозирования ПЛИС во время операции использовался obturator диаметром 33–34 мм. После выполнения ПЛИС, с целью увеличения подвижности кожного лоскута, производилась

мобилизация кожи вдоль раны в перианальном направлении от наружного анального сфинктера (НАС) на 2–2,5 см, после чего лоскут подготавливался для закрытия дефекта после фиссурэктомии. Для надежной фиксации в швы дефекта после фиссурэктомии частично захватывался также внутренний анальный сфинктер. Послеоперационно изучались специфические осложнения и вероятность рецидива.

Модифицированная операция ПЛИС + фиссурэктомия, помимо обеспечения надежного хирургического контроля, позволяет выполнить сфинктеротомию без дополнительного разреза. Учитывая низкий риск осложнений и рецидива, данный метод может применяться в хирургическом лечении хронической анальной трещины.

**Ключевые слова:** анальная трещина, постеролатеральная сфинктеротомия, фиссурэктомия, инконтиненция.

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.141>

## FUNCTIONAL OUTCOMES AFTER TERPT VS LAPAROSCOPIC-ASSISTED TERPT IN SHORT-SEGMENT HIRSCHSPRUNG'S DISEASE

Polukhov R.Sh.<sup>1</sup>, Falah Mehrjardi G.M.<sup>1</sup>, Mahammadov V.A.<sup>1</sup>, Gafarov I.A.<sup>2</sup>, Mustafayeva G.I.<sup>1</sup>, Bagirov M.G.<sup>1</sup>

### Abstract

This study aimed to evaluate postoperative functional outcomes in children with short-segment Hirschsprung's disease (HD) following transanal endorectal pull-through (TERPT) and laparoscopically assisted TERPT (L-TERPT). We retrospectively analyzed 72 patients who underwent minimally invasive surgery for short-segment HD at the Department of Pediatric Surgery, Educational-Surgical Clinic of Azerbaijan Medical University between 2014 and 2025. Thirty patients underwent TERPT, and 42 underwent L-TERPT. Functional outcomes were assessed over a median follow-up of 36 months (IQR, 18–60) using the Rintala Bowel Function Score (BFS), bowel movement frequency (BMF), and the severity of constipation and fecal incontinence according to the Krickenbeck classification. The incidence of postoperative Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) was also evaluated. Most patients in both groups achieved good to normal bowel function. While most outcomes were comparable between TERPT and L-TERPT, postoperative constipation was significantly less frequent in the L-TERPT group ( $p = 0.032$ ). No significant differences were observed in BFS, bowel movement frequency, fecal incontinence, or postoperative HAEC. Postoperative complications were associated with patient-specific and perioperative factors rather than the surgical technique. Both TERPT and L-TERPT appear to be safe and effective minimally invasive procedures for treating short-segment HD, with favorable long-term functional outcomes.

**Keywords:** Hirschsprung's disease; transanal endorectal pull-through; laparoscopically assisted transanal endorectal pull-through; functional outcomes; fecal incontinence

### INTRODUCTION

Hirschsprung's disease (HD) is a rare congenital disorder with an estimated incidence of approximately 1 in 5,000 live births [1,2]. It is characterized by the absence of parasympathetic ganglion cells in the submucosal (Meissner), deep

submucosal (Henle), and myenteric (Auerbach) plexuses of the distal intestine, resulting in a functional intestinal obstruction due to an aperistaltic segment [1,3].

HD is most commonly diagnosed within the first year of life. Neonates typically present



with delayed passage of meconium, progressive abdominal distension, and bilious vomiting, while older infants and children frequently exhibit chronic constipation, dependence on rectal stimulation or enemas, recurrent episodes of Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC), and growth failure [7].

Based on the extent of aganglionosis, HD is classified as short-segment, long-segment, total colonic aganglionosis, or, rarely, total intestinal aganglionosis [4,10]. The aganglionic segment is aperistaltic, leading to proximal bowel dilation, fecal stasis, bacterial overgrowth, and a higher risk of enterocolitis. Untreated HD may result in growth retardation, neurodevelopmental delay, recurrent HAEC, and potentially life-threatening complications such as colonic perforation. Early diagnosis and timely surgical intervention are therefore essential [8].

Over the past decades, minimally invasive surgical techniques have largely replaced conventional open procedures. In particular, transanal endorectal pull-through (TERPT) and laparoscopically assisted transanal endorectal pull-through (L-TERPT) have become standard approaches in many centers [1,4–6]. Compared with open surgery, these techniques are associated with reduced surgical trauma, shorter hospital stay, decreased postoperative pain, faster recovery, and improved cosmetic outcomes [4–6].

2 Department of Medical and Biological Physics, Baku, Azerbaijan  
E-mail: gmustafayeva@amu.edu.az

TERPT is primarily indicated for patients with short-segment HD, especially in younger children. By avoiding abdominal access, this technique minimizes intra-abdominal contamination and reduces the risk of postoperative adhesions [1,9,10]. When performed with careful attention to pelvic anatomy, the risk of injury to surrounding structures is low, and both functional and cosmetic outcomes are generally favorable.

L-TERPT can be applied across a broader age range and is suitable for both short- and long-segment disease. Laparoscopic assistance enables intraoperative mapping biopsies, precise identification of the transition zone, adequate mobilization of the colon under direct visualization, and early detection of intra-abdominal complications such as bleeding or bowel torsion [5,9]. These advantages may be particularly relevant in cases with an uncertain transition level or proximal disease extension.

Despite their widespread use, comparative data on long-term functional outcomes remain inconsistent. Existing studies frequently combine short- and long-segment disease, include heterogeneous age groups, or use non-standardized outcome measures. Consequently, the relative impact of TERPT versus L-TERPT on bowel function, fecal continence, constipation, and HAEC—particularly in short-segment HD—remains unclear.

As short-segment HD is the most prevalent phenotype, procedure-specific outcome data in this subgroup are critical for informing operative strategy and family counseling. Therefore, this study aimed to compare long-term functional outcomes and HAEC incidence following TERPT and

---

**Yazışma üçün əlaqə:**

Polukhov R.Sh.<sup>1</sup>, Falah Mehrjardi G.M.<sup>1</sup>, Mahammadov V.A.<sup>1</sup>, Gafarov İ.A.<sup>2</sup>, Mustafayeva G.I.<sup>1</sup>, Bagirov M.G.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Azerbaijan Medical University, Department of Pediatric Surgery

L-TERPT in children with short-segment HD. We hypothesized that both techniques would result in comparable long-term profiles of bowel function and complications.

## **MATERIALS AND METHODS**

This retrospective, non-randomized cohort study was conducted at the Department of Pediatric Surgery, Educational-Surgical Clinic of Azerbaijan Medical University, between January 2014 and December 2025. The study included children diagnosed with short-segment Hirschsprung's disease (HD) who underwent minimally invasive definitive surgery during the study period.

Short-segment HD was defined as aganglionosis limited to the rectum or rectosigmoid colon, confirmed by histopathological examination and intraoperative findings. Patients who required a protective stoma prior to definitive surgery were excluded to ensure cohort homogeneity.

A total of 72 patients met the inclusion criteria. Patients were stratified according to the surgical technique performed: transanal endorectal pull-through (TERPT,  $n = 30$ ) and laparoscopically assisted transanal endorectal pull-through (L-TERPT,  $n = 42$ ). The choice of surgical approach was determined based on institutional practice and surgeon discretion, which may introduce allocation bias.

Demographic and baseline clinical characteristics were collected from medical records, including gender, age at surgery, body weight, and nutritional status. Nutritional status was assessed using the weight-for-age z-score (WAZ). A family history of HD was documented in three patients, and parental consanguinity was recorded in four cases. One patient in the TERPT group had Mowat–Wilson

syndrome, and one patient in the L-TERPT group underwent surgery during remission from acute leukemia.

All patients underwent standardized preoperative assessment, including plain abdominal radiography, abdominal ultrasonography, contrast enema studies, and routine laboratory investigations. In diagnostically equivocal cases, full-thickness colonic biopsies were performed to confirm aganglionosis histopathologically ( $n = 20$ ).

Preoperative Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) episodes were recorded. HAEC was diagnosed based on established clinical criteria, including abdominal distension, fever, explosive diarrhea, lethargy, and radiological findings suggestive of colonic inflammation. In equivocal cases, laboratory findings such as leukocytosis and elevated inflammatory markers, in conjunction with imaging studies, supported the diagnosis. Episodes were categorized as preoperative or postoperative according to their temporal relationship to definitive surgery. All patients with preoperative HAEC received standardized management consisting of metronidazole therapy, synbiotic supplementation, and regular rectal irrigations prior to surgery.

All procedures were performed by experienced pediatric surgeons according to standardized institutional protocols. TERPT was performed using a transanal endorectal dissection technique without abdominal access. In the L-TERPT group, laparoscopic assistance was used for intraoperative mapping biopsies, transition zone identification, and colonic mobilization prior to transanal pull-through.

### **Functional Assessment**

Postoperative functional outcomes were evaluated over a median follow-up period of 36 months (interquartile range [IQR]: 18–60

months). Data were obtained through structured parental interviews, outpatient clinic assessments, and retrospective review of medical records. Parental interviews were conducted using a standardized questionnaire designed to capture bowel habits, continence, and episodes of HAEC.

Bowel function was assessed using the Rintala Bowel Function Score (BFS; range, 0–20). In accordance with the original validation, scores  $\geq 12$  were considered indicative of normal bowel function. For analytical purposes, outcomes were categorized as poor (0–7), moderate (8–11), and good (12–20). Scoring was performed by a trained pediatric surgical research fellow who was not involved in the operative procedures to minimize observer bias.

Postoperative constipation and fecal incontinence were evaluated according to the Krickenbeck classification. Constipation was graded as I–III based on the need for dietary modifications, laxatives, or enemas, whereas fecal incontinence was graded according to frequency and social impact. Defecation frequency was recorded as the number of bowel movements per day based on parental reports.

Postoperative HAEC was documented throughout the follow-up period and classified as recurrent (in patients with preoperative HAEC) or de novo (first-time postoperative episodes). HAEC diagnosis was based on established clinical criteria, including abdominal distension, fever,

explosive diarrhea, lethargy, and radiological findings indicative of colonic inflammation. Only clinically significant episodes requiring medical intervention were included.

### Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (version 27; IBM Corp., USA). Continuous variables were expressed as medians with interquartile ranges (IQRs) and compared between groups using the Mann–Whitney U test. Categorical variables were analyzed using the chi-square ( $\chi^2$ ) test with Yates' continuity correction. All tests were two-tailed, and a p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant [11].

## RESULTS

### Baseline Characteristics

A total of 72 patients with short-segment HD were included, with 30 patients undergoing TERPT and 42 undergoing L-TERPT. Baseline demographic and clinical characteristics are summarized in Table 1. There were no significant differences between the groups regarding age at surgery, gender distribution, weight at surgery, nutritional status (weight-for-age z-score, WAZ), family history of HD, parental consanguinity, or associated anomalies (all  $p > 0.05$ ). Preoperative HAEC was more common in the TERPT group (40%) compared to the L-TERPT group (19%), although this difference approached statistical significance ( $p = 0.052$ ).

**Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients with short-segment HD**

Characteristics	TERPT (n=30)	L-TERPT (n=42)	p-value
Age at surgery, month (median, IQR)	17.5 (12.0–25.0)	20.0 (9.0–28.0)	0.571

Gender, n (%)			0.968
male	18 (60.0)	25 (59.5)	
female	12 (40.0)	17 (40.5)	
Weight at surgery, kg (median, IQR)	10.0 (8.3–12.0)	11.0 (8.0–12.0)	0.736
Malnutrition (WAZ), (median, IQR)	-0.3 (-1.0 to +0.8)	-0.7 (-1.2 to -0.2)	0.065
Preoperative HAEC, n (%)	12 (40.0)	8 (19.0)	0.052
Family history of HD, n (%)	2 (6.7)	1 (2.4)	0.373
Parental consanguinity, n (%)	2 (6.7)	2 (4.8)	0.730
Comorbidity, n (%)	1 (3.3)	1 (2.4)	0.810

Note: Continuous variables are presented as median (IQR), and categorical variables as n (%). The Mann–Whitney U test was used for comparisons.

HAEC = Hirschsprung-associated enterocolitis; WAZ = weight-for-age z score.

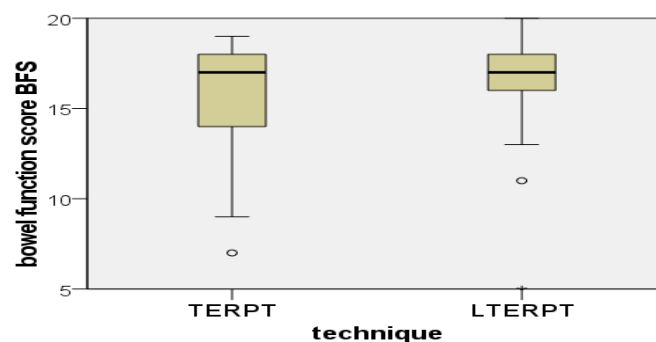
### Perioperative Outcomes

One L-TERPT case required conversion to open surgery due to technical difficulties with bowel mobilization. In the TERPT group, one patient developed postoperative anastomotic stenosis refractory to conservative dilatation and subsequently underwent repeat TERPT.

### Functional Bowel Outcomes

Postoperative functional outcomes were evaluated over a median follow-up of 36 months (IQR: 18–60). According to the Rintala Bowel Function Score (BFS), most patients in both groups achieved good bowel function (Table 2).

**Table 2. Postoperative Rintala Bowel Function Score (BFS) distribution**



The median BFS was similar between groups: 17.0 (IQR: 14.0–18.0) in the TERPT group and 17.0 (IQR: 16.0–18.0) in

the L-TERPT group ( $p > 0.05$ ). The “good” category was the most frequent outcome, observed in 86.7% of TERPT and 95.2% of

L-TERPT patients. Poor functional outcomes were rare, occurring in only one patient in each group. Krickenbeck classification demonstrated high rates of voluntary bowel movements in both groups (93.3% TERPT vs 97.6% L-

TERPT). Fecal incontinence was infrequent and did not differ significantly between groups, whereas postoperative constipation was less common in the L-TERPT group, and this difference reached statistical significance (Table 3).

**Table 3. Assessment of postoperative bowel function using the Krickenbeck classification**

Functional Indicators	TERPT (n=30), n (%)	L-TERPT (n=42), n (%)	p-value
Voluntary bowel movements			0.373
Yes	28 (93.3)	41 (97.6)	
No	2 (6.7)	1 (2.4)	
Fecal incontinence			0.400
No	27 (90)	40 (95.2)	
Grade I	2 (6.7)	1 (2.4)	
Grade II	1 (3.3)	1 (2.4)	
Grade III	0 (0)	0 (0)	
Constipation			0.032*
No	25 (83.3)	41 (97.6)	
Grade I	1 (3.3)	0 (0)	
Grade II	3 (10)	1 (2.4)	
Grade III	1 (3.3)	0 (0)	

**Note:** Statistical comparisons were performed using the Mann–Whitney U test.

\* – The null hypothesis is rejected.

### Postoperative Hirschsprung-Associated Enterocolitis

Postoperative HAEC occurred in 16.7% of TERPT and 7.1% of L-TERPT patients, with the majority occurring in those with preoperative HAEC (Table 4). Recurrent

HAEC was observed in three TERPT patients and one L-TERPT patient, while de novo HAEC occurred in two patients in each group. There were no significant differences in the incidence of postoperative HAEC between the surgical approaches ( $p > 0.05$ ).

**Table 4. Postoperative Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) by groups**

HAEC Indicators	TERPT (n=30), n(%)	L-TERPT(n=42), n(%)	p-value
History of preoperative HAEC			0.052
Yes	12 (40.0)	8 (19.0)	
No	18 (60.0)	34 (81.0)	
Postoperative HAEC			0.208
Yes	5 (16.7)	3 (7.1)	
No	25 (83.3)	39 (92.9)	

**Note:** *P-values were calculated using the Mann–Whitney U test.*

## DISCUSSION

The present study demonstrates that both transanal endorectal pull-through (TERPT) and laparoscopically assisted TERPT (L-TERPT) provide satisfactory long-term functional outcomes in the majority of children with short-segment Hirschsprung's disease (HD). The high proportion of patients achieving BFS  $\geq 12$  indicates that both procedures restore socially acceptable bowel function in most cases. These findings further support the effectiveness and reliability of minimally invasive approaches for this patient population.

A notable finding of this study was the significantly lower rate of postoperative constipation in the L-TERPT group compared to the TERPT group. The lower constipation rate observed in the L-TERPT group may reflect improved intraoperative visualization and more accurate identification of the transition zone, reducing the risk of residual dysmotility. Laparoscopic assistance allows precise mapping biopsies and better mobilization of the colon, which may contribute to these functional advantages.

Fecal incontinence was an uncommon postoperative complication, occurring in two patients in the TERPT group and one patient in the L-TERPT group. In all cases, incontinence was attributable to complex clinical factors rather than the surgical technique itself. Specifically, in the TERPT group, one patient developed incontinence following repeat surgery for anastomotic stenosis, and another had severe hypotrophy associated with Mowat–Wilson syndrome. In the L-TERPT group, incontinence occurred after early postoperative anastomotic leakage necessitating reoperation. These observations suggest that postoperative

functional complications are more strongly influenced by patient-specific factors, comorbidities, and adverse perioperative events than by the choice of surgical approach. Such factors should be carefully considered when interpreting outcomes and counseling families.

Previous literature has reported that fecal incontinence after pull-through procedures may result from technical factors, including potential injury to the anal sphincter complex, impaired anorectal sensation, and altered bowel motility following resection [1,5]. Excessive intraoperative anal dilation has also been implicated, although these effects are typically transient [5,6]. Meticulous surgical technique, particularly accurate placement of the anastomosis proximal to the dentate line, remains critical to minimize postoperative dysfunction [1]. Preoperative Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) was more prevalent in the TERPT group, which may reflect the younger age of these patients. Younger children are known to be at higher risk for HAEC, likely due to immaturity of the enteric nervous system [3,6]. Although postoperative HAEC occurred slightly more frequently in the TERPT group, this difference was not statistically significant. The absence of a significant difference suggests that enterocolitis risk is primarily driven by intrinsic disease factors and postoperative bowel adaptation rather than the surgical technique. This finding underscores the multifactorial nature of HAEC, including the influence of patient characteristics and preoperative disease burden.

Recent systematic reviews and meta-analyses published between 2023 and 2024 report comparable long-term functional outcomes between TERPT and

L-TERPT in short-segment HD. These studies indicate that rates of constipation, fecal incontinence, and HAEC recurrence are primarily determined by patient-related factors and perioperative management rather than the specific minimally invasive approach employed [5,7]. Our findings are consistent with these contemporary data, supporting the equivalence of TERPT and L-TERPT in appropriately selected patients.

### Study limitation

Several limitations of this study should be acknowledged. First, its retrospective, single-center design and relatively small sample size may limit external validity. Selection bias due to non-random allocation of patients to TERPT or L-TERPT may have influenced the observed outcomes, as the choice of surgical technique was based on surgeon discretion. No formal sample size calculation was performed, and the study may be underpowered to detect small differences between groups. Second, the absence of multivariate analysis precludes identification of independent predictors of functional outcomes. Third, the use of parental reports for functional assessment may introduce reporting bias. These limitations warrant cautious interpretation of the results and highlight the need for prospective, multicenter studies.

### Conclusion

Both TERPT and L-TERPT provide favorable and comparable long-term functional outcomes in children with short-segment Hirschsprung's disease. While overall bowel function, continence, and HAEC incidence were similar, L-TERPT was associated with a significantly lower rate of postoperative constipation. These findings suggest that surgical technique plays a limited role in determining long-term outcomes, which are more strongly

influenced by patient-specific factors and perioperative management. Prospective, multicenter studies with multivariate analysis are needed to confirm these results.

### References

1. Gunadi, Mulyadi C, Tjandra CM, Stevie, Daulay EF, Yulianda D, et al. Long-term functional outcomes of patients with Hirschsprung disease following pull-through. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):246. doi:10.1186/s12887-022-03301-6.
2. Ghasemi Meidansar F, Moradi M, Nabipoorashrafi SA, Nasiri SJ, Chavoshi T, Aldraji M, et al. Evaluation of transanal endorectal pull-through outcomes in Hirschsprung's disease in different age groups: a comprehensive systematic review. *Arch Iran Med.* 2024;27(7):392–9. doi:10.34172/aim.28183.
3. Zhang Y, Xiang X, Li X, Feng W, Guo Z. Early intervention in Hirschsprung's disease: effects on enterocolitis and surgical outcomes. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):476. doi:10.1186/s12887-024-04956-z.
4. Gunadi, Ivana G, Mursalin DA, et al. Functional outcomes of patients with short-segment Hirschsprung disease after transanal endorectal pull-through. *BMC Gastroenterology.* 2021;21(1):85. doi:10.1186/s12876-021-01668-X
5. Chan KWE, Lee KH, Wong HYV, et al. Long-term results of one-stage laparoscopic-assisted endorectal pull-through for rectosigmoid Hirschsprung's disease in patients aged above 5 years. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2021;31:225–229.
6. Haider NH, Butt MS, Varda K, Shahbaz F, Ajaz M, Saeed A, Saleem J. Primary transanal endorectal pull-through for the management of Hirschsprung disease: our experience of 20 cases. *Pak J*

Health Sci. 2022;3(6):129–34. doi:10.54393/pjhs.v3i06.332.

7. Munnangi P, Sayed Mushir Ali A, Deva S, Kushwaha V, Srivastava S, Boini A, et al. Post-surgical outcomes of different surgical techniques in Hirschsprung's disease: a literature review. *Cureus*. 2023;15(10):e47012. doi:10.7759/cureus.47012.

8. Cantone N, Catania VD, Zulli A, Thomas E, Severi E, Francesca T, et al. Comparison between two minimally invasive techniques for Hirschsprung disease: transanal endorectal pull-through (TERPT) versus laparoscopic TERPT. *Pediatr Surg Int*. 2023;39(1):198. doi:10.1007/s00383-023-05473-3.

9. Sholadoye TT, Ogunsua OO, Alfa Y, Mshelbwala PM, Ameh EA. Outcome of transanal endorectal pull-through in patients with Hirschsprung's disease. *Afr J Paediatr Surg*. 2024;21(1):1–5. doi:10.4103/ajps.ajps\_93\_22.

10. Almadhoun MKIK, Morcos RKA, Alsadoun L, Bokhari SFH, Ahmed Z, Khilji F, et al. Minimally invasive surgery for Hirschsprung disease: current practices and future directions. *Cureus*. 2024;16(8):e66444. doi:10.7759/cureus.66444.

11. Qafarov İA. *Biostatistika*. Bakı: Təbib; 2025. 250 səh. ISBN: 978-9952-39-330-9.

## **QISA SEQMENTLİ HİRSPRUNG XƏSTƏLİYİNDƏ TERPT VƏ LAPAROSKOPIK DƏSTƏKLƏ TERPT: FUNKSIONAL NƏTİCƏLƏRİN TƏHLİLİ**

*Poluxov R.Ş.<sup>1</sup>, Falah Mehrjardi G.M.<sup>1</sup>, Məhəmmədov V.Ə.<sup>1</sup>, Qafarov İ.A.<sup>2</sup>, Mustafayeva G.İ.<sup>1</sup>, Bağırov M.Q.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Azərbaycan Tibb Universiteti, Uşaq cərrahlığı kafedrası*

<sup>2</sup> *Tibbi və bioloji fizika kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

*E-mail: [gmustafayeva@amu.edu.az](mailto:gmustafayeva@amu.edu.az)*

### **Xülasə**

Tədqiqatın məqsədi uşaqlarda qısa seqmentli Hirşprung xəstəliyinin (HX) minimal invaziv cərrahi müalicə üsulları olan transanal endorektal endirilmə (TERPT) və laparoskopik dəstəklə transanal endorektal endirilmə (L-TERPT) əməliyyatlarından sonra funksional nəticələrin müqayisəli şəkildə qiymətləndirilməsidir. Retrospektiv tədqiqat işinə 2014-2025-ci illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-Cərrahiyyə Klinikası Uşaq cərrahiyyəsi şöbəsində "Qısa seqmentli Hirşprung xəstəliyi" diaqnozu ilə minimal invaziv cərrahi müdaxilə aparılmış 72 xəstə daxil edilmişdir. 30 xəstədə TERPT, 42 xəstədə isə L-TERPT əməliyyatı icra olunmuşdur. Funksional nəticələr 36 ay median izləmə müddəti (IQR 18–60 ay) ərzində Rintala bağırsağ funksiyası şkalası (Rintala Bowel Function Score, BFS), defekasiya tezliyi (BMF), həmçinin Krikkenbek təsnifatına əsasən qəbizlik və nəcis inkontinensiyasının ağırlıq dərəcəsi üzrə qiymətləndirilmişdir. Həmçinin Hirşprung xəstəliyinə bağlı əməliyyatdan sonrakı enterokolitin (HAEC) rast gəlmə tezliyi və yaranma səbəbləri müqayisəli şəkildə təhlil edilmişdir. Hər iki qrupda xəstələrin əksəriyyətində bağırsağ funksiyası yaxşı və ya normal səviyyədə müşahidə edilmişdir. TERPT və L-TERPT qrupları arasında BFS, BMF, nəcis saxlamazlığı və postoperativ HAEC baxımından statistik olaraq əhəmiyyətli fərq müşahidə edilməmişdir ( $p > 0,05$ ), lakin postoperativ qəbizlik L-TERPT qrupunda statistik olaraq daha az olmuşdur ( $p = 0,032$ ). Postoperativ ağırlaşmalar nadir hallarda müşahidə olunmuş və daha çox xəstəyə aid fərdi xüsusiyyətlər və perioperativ amillərlə əlaqəli olmuşdur,

cərrahi texnikadan isə asılılığı az olmuşdur. Həm TERPT, həm də L-TERPT qısa seqmentli Hirşprung xəstəliyinin müalicəsində təhlükəsiz, effektiv və etibarlı minimal invaziv cərrahi üsullar olub, uzunmüddətli funksional nəticələr baxımından bir-biri ilə müqayisəolunan nəticələr göstərmişdir.

**Açar sözlər:** Hirşprung xəstəliyi, transanal endorektal endirilmə, laparoskopik köməklə transanal endorectal endirilmə, nəcis inkontinensiyası

## **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ TERPT ПО СРАВНЕНИЮ С ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИ АССИСТИРОВАННОЙ TERPT ПРИ КОРОТКОМ СЕГМЕНТЕ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА**

*Полухов Р.Ш.<sup>1</sup>, Фалах Мехрджарди Г.М.<sup>1</sup>, Магамедов В.А.<sup>1</sup>, Гафаров И.А.<sup>2</sup>, Мустафаева Г.И.<sup>5</sup>, Багиров М.Г.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра детской хирургии*

*<sup>2</sup>Кафедра медицинской и биологической физики, Баку, Азербайджан*

*E-mail: [gmustafayeva@amu.edu.az](mailto:gmustafayeva@amu.edu.az)*

### **Резюме**

Целью данного исследования было оценить послеоперационные функциональные результаты у детей с коротким сегментом болезни Гиршпрунга (БГ) после трансанаального эндоректального низведения (TERPT) и лапароскопически ассистированного трансанаального эндоректального низведения (L-TERPT). Проведён ретроспективный анализ 72 пациентов, которым были выполнены минимально инвазивные хирургические вмешательства по поводу короткого сегмента БГ в отделении детской хирургии Учебно-хирургической клиники Азербайджанского Медицинского Университета в период с 2014 по 2025 год. Тридцати пациентам было выполнено TERPT, а сорока двум — L-TERPT. Функциональные результаты оценивались в течение медианного периода наблюдения 36 месяцев (IQR 18–60 месяцев) с использованием шкалы функции кишечника Ринтала (Rintala Bowel Function Score, BFS), частоты дефекаций (BMF), а также степени выраженности запоров и недержания кала согласно классификации Криккенбека. Также была проанализирована частота послеоперационного энтероколита, ассоциированного с болезнью Гиршпрунга (НАЕС). У большинства пациентов в обеих группах отмечена хорошая или нормальная функция кишечника. Хотя большинство показателей были сопоставимы между группами TERPT и L-TERPT, послеоперационные запоры встречались статистически значительно реже в группе L-TERPT ( $p = 0,032$ ). Статистически значимых различий по шкале функции кишечника Ринталы (BFS), частоте дефекаций, фекальной инконтиненции или послеоперационному энтероколиту, связанному с болезнью Гиршпрунга (НАЕС), не выявлено. Послеоперационные осложнения наблюдались редко и в большей степени были связаны с индивидуальными характеристиками пациентов и периоперационными факторами, нежели с типом хирургической техники. Оба метода — TERPT и L-TERPT — являются безопасными, эффективными и надёжными минимально инвазивными хирургическими вмешательствами при лечении короткого сегмента болезни Гиршпрунга и обеспечивают сопоставимые отдалённые функциональные результаты.

**Ключевые слова:** болезнь Гиршпрунга; трансанальное эндоректальное низведение; лапароскопически ассистированное трансанальное эндоректальное низведение; функциональные результаты; недержание кала

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.138>

## ŞƏKƏRLİ DİABET ZAMANI QALXANABƏNZƏR VƏZİ PATOLOGİYALARININ DİABETOGEN MEXANİZMLƏRƏ TƏSİRİ

Qasimova A.Ş.<sup>1</sup>, Əliyeva C.T.<sup>1</sup>, Hüseynova Ş.M.<sup>1</sup>, Əliyeva A.C.<sup>1</sup>, Ağamalıyeva Ü.C.<sup>1</sup>

### Xülasə

Şəkərli diabet (ŞD) və qalxanabənzər vəzi (QV) xəstəlikləri geniş yayılmış endokrin patologiyalar sırasındadır. Hazırkı tədqiqatın məqsədi ŞD tip 1 və tip 2 olan pasiyentlərdə QV patologiyalarının rastgəlmə tezliyini və klinik xüsusiyyətlərini qiymətləndirmək olmuşdur. Tədqiqata 180 ŞD-li xəstə daxil edilmişdir, onlardan 22-si ŞD tip 1, 158-i isə ŞD tip 2 diaqnozlu xəstə olmuşdur. QV böyüməsi xəstələrin 31,7%-də aşkar edilmiş və ŞD tip 2 zamanı ŞD tip 1 ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə daha çox qeydə alınmışdır (33,5% və 18,2%). Düyünlü dəyişikliklərin rastgəlmə tezliyi yaşla artaraq 70 yaş və yuxarı pasiyentlərdə 29,6%-ə çatmışdır ( $p < 0,01$ ). Xronik autoimmun tiroidit və hipotireoidizm halları ŞD tip 2 zamanı xəstəliyin müddəti ilə sıx əlaqəli olmuşdur (5 ildən çox müddətdə 49,3% və 5 ilə qədər 23,4%,  $p < 0,001$ ). Yanaşı tiroid patologiyası olan pasiyentlərdə HbA1c səviyyəsi daha yüksək və müalicəyə rezistentlik daha çox (71,7% və 27,6%,  $p < 0,001$ ) olmuşdur. Alınan nəticələr ŞD-li pasiyentlərdə QV disfunksiyasının erkən aşkarlanması və vaxtında korreksiyasının vacibliyini göstərir.

**Açar sözlər:** qalxanabənzər vəzi; şəkərli diabet; xronik autoimmun tiroidit; tiroid hormonları

### GİRİŞ

Şəkərli diabet (ŞD) və qalxanabənzər vəzi (QV) xəstəlikləri bütün dünyada yayılma tezliyinə görə ilk sıralarda yer alan endokrin patologiyalardır. Statistik

məlumatlara əsasən, 2021-ci ildə dünya üzrə 529 mln nəfərdə ŞD qeydə alınmışdır. Beynəlxalq ekspertlərin proqnozlarına görə, xəstəliyin yayılma tezliyi artan dinamikaya malikdir və 2050-ci ilə qədər şəkərli diabetlə yaşayan insanların sayının 1,31 mlrd nəfəri öteçəyi gözlənilir [1].

Qalxanabənzər vəzi patologiyaları dünya üzrə təxminən 200 mln insanda qeydə alınmışdır. Hipotireoidizm 1-2%, hipertireoidizm 0.2-1.3% hallarda müşahidə olunur, təxminən 60% hallarda isə xəstəlik aşkarlanmır. Qlobal olaraq 1 mlrd-dan çox insan yod çatışmazlığı ilə səciyyələnən ərazilərdə yaşayır və bu faktor tiroid

### Yazışma üçün əlaqə:

Qasimova A.Ş.<sup>1</sup>, Əliyeva C.T.<sup>1</sup>, Hüseynova Ş.M.<sup>1</sup>,  
Əliyeva A.C.<sup>1</sup>, Ağamalıyeva Ü.C.<sup>1</sup>

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Patoloji fiziologiya  
kafedrası, Bakı, Azərbaycan  
E-mail: aidaqasimova08@mail.ru



patologiyalarının əsas səbəblərindən biridir [2].

Klinik müşahidələr göstərir ki, ŞD tip 2 olan pasiyentlərdə QV disfunksiyası sağlam populyasiya ilə müqayisədə 2-3 dəfə daha çox rast gəlinir [3-6]. Bununla belə, tiroid patologiyasının ŞD-li pasiyentlərin müalicəsinin effektivliyinə təsiri, dərmanlara rezistentliyin formalaşması və xəstəliyin ağırlaşmalarının progressivləşməsi hələ də kifayət qədər öyrənilməmişdir. Eyni zamanda, yanaşı patologiyanın müalicəsi və ŞD-li diabetli xəstələrdə QV xəstəliklərinin profilaktikası üzrə vahid yanaşmalar mövcud deyil.

Tədqiqatın məqsədi ŞD tip 1 və tip 2 olan pasiyentlərdə qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin rastgəlmə tezliyini və klinik xüsusiyyətlərini qiymətləndirmək olmuşdur.

### **MATERIAL VƏ METODLAR**

Ümumilikdə 180 ŞD-li xəstə müşahidə edilmişdir. Bunlardan 22-si ŞD tip 1 (yaş diapazonu 20-46 yaş), 158-i isə ŞD tip 2 olan pasiyentlər (42-78 yaş) olmuşdur. Diabetin müddəti 1-27 il civarında dəyişirdi. ŞD diaqnozu mövcud klinik tövsiyələr və ÜST meyarlarına (WHO/Standard of Care 2024-2025) uyğun olaraq qoyulmuşdur [7]. Nəzarət qrupu praktik sağlam şəxslərdən formalaşdırılmışdır (n=32).

Müayinə planına ümumi klinik müayinə, anamnestik məlumatların toplanması, HbA1c səviyyələrinin və tiroid funksiyasının göstəricilərinin (TSH, sərbəst T4 və T3) immunferment üsulu ilə təyini daxil olmuşdur. QV-in həcmi, ekostukturunu və düyünlərin mövcudluğunu qiymətləndirmək üçün ultrasəs müayinəsi (USM) aparılmışdır. Zərurət olduqda incə iynə aspirasiya biopsiyası aparılırdı. Tiroid peroksidaz və tiroglobulinə qarşı qan zərdabında anticisimlərin titrləri təyin edilmişdir.

Statistik məlumatların emalı standart variasiya statistikasına metodları və SPSS

Statistics v.26.0 (ABŞ, IBM Corp.) proqram təminatı istifadəsi ilə aparılmışdır. Kəmiyyət göstəriciləri, orta dəyərlər və standart kənarlaşma ( $M \pm SD$ ) kimi, kateqoriyalı dəyişənlər isə faizlər şəklində təqdim olunmuşdur. Normal paylanmalar üçün Student t-testi, normal paylanmadan kənara çıxma hallarında qeyri-parametrik Mann-İtini U testi istifadə edilmişdir. Qruplar arasında keyfiyyət xüsusiyyətlərinin müqayisəsi Pearson  $\chi^2$  testi ilə aparılmışdır. Fərqlər  $p < 0.05$  olduqda statistik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

### **NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ**

ŞD olan xəstələrdə QV böyüməsi 57 (31,7%) nəfərdə qeydə alınmışdır. ŞD tip 2 zamanı QV böyüməsi halları  $33,5 \pm 3,5\%$  təşkil etmişdir ki, bu da ŞD tip 1 xəstələrinə nisbətən təxminən iki dəfə çox olmuşdur ( $18,2 \pm 4,1\%$ ,  $\chi^2 = 6,41$ ,  $p = 0,011$ ).

Ultrasəs müayinəsindən nəticələrinə əsasən, endemik zob üçün səciyyəvi olan homogen exoteksturaya malik QV diffuz izoexogen böyüməsi yalnız 11 xəstədə ( $6,1 \pm 1,7\%$ ) aşkar edilmişdir. Qalan hallarda hipoxogen "halo" ilə düyünlü zədələnmələr, kalsifikasiya sahələri və ya kistoz dəyişikliklərə uyğun anexogen dairəvi strukturlar aşkar edilmişdir. Düyünlər 42 xəstədə ( $23,3 \pm 3,0\%$ ) aşkar edilmişdir.

Düyünlü urun rastgəlmə tezliyində yaşla bağlı aydın əlaqə müşahidə edilmişdir. Yaşı 70-dən az olan pasiyentlərdə düyünlü dəyişikliklər  $15,2 \pm 4,3\%$  hallarda qeydə alınmışdır, 70 yaş və yuxarı olan xəstələrdə isə bu göstərici  $29,6 \pm 4,0\%$ -ə qədər artmışdır ( $p < 0,01$ ).

7 xəstədə anamnezdə strumektomiya haqqında məlumatlar mövcud olmuşdur. ŞD tip 1 olan pasiyentlərin 2-də diffuz toksik ur ilə bağlı əməliyyat aparılmışdır, 1 xəstədə əməliyyat nəticəsi olaraq ağır hipotireoidizm inkişaf etmişdir. ŞD tip 2

diaqnozlu 5 xəstədə çoxdüylü eutireoid zob səbəbindən strumektomiya əməliyyatı həyata keçirilmişdir.

Hipotireoidizmin aşkar klinik əlamətləri 32 xəstədə ( $17,8 \pm 2,8\%$ ) müşahidə olunmuşdur, onlardan 29-da ŞD tip 2 diaqnozu qoyulmuşdur. Bu nəticələr, ŞD-dən əziyyət çəkən xəstə populyasiyasında tiroid çatışmazlığının çoxfaktorlu təbiətini göstərir.

9 xəstədə hipotireoidizm ilə müşayiət olunan xronik atrofik autoimmun tiroidit (XAAT) diaqnozu qoyulmuşdur. 55 xəstədə ultrasəs müayinəsi zamanı XAAT-ın hipertrofik variantı şübhəsi yaranmışdır, bu da 43 xəstədə ( $78,2 \pm 5,6\%$ ) iynə biopsiyası və tiroid peroksidaza və/və ya tiroglobulin anticisimlərinin yüksək titrləri ilə təsdiqlənmişdir. USM-də vəzin qeyri-müəyyən konturları, kapsulun qalınlaşması və hipo- və hiperexogen sahələr və lifli təbəqələrin dəyişməsi ilə müşayiət olunan

nəzərəcarpacaq parenximal heterogenlik aşkar edilmişdir.

XAAT və hipotireoidizm hallarının rast gəlmə tezliyi ŞD tip 2 variantında xəstəliyin müddəti ilə əhəmiyyətli dərəcədə korrelyasiya etmişdir: xəstəliyin müddəti 5 ilə qədər olduqda  $23,4 \pm 4,6\%$ , 5 ildən çox olduqda isə  $49,3 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,001$ ) təşkil etmişdir. Həmçinin qlikemiyanı azaldan dərmanların uzunmüddətli istifadəsi ilə QV patologiyasının inkişafı arasında əlaqə müəyyən edilmişdir, bu da ədəbiyyat məlumatlarında əks edilən strumogen effektlə izah edilə bilər [8].

Hormonal statusun təhlili göstərdi ki, nəzarət qrupunda TSH səviyyəsi  $1,92 \pm 0,21$  mIU/L, sərbəst T3 –  $1,18 \pm 0,12$  nmol/l, sərbəst T4 –  $114,9 \pm 3,1$  nmol/l təşkil etmişdir. ŞD tip 1 olan xəstələrdə TSH səviyyələri ümumiyyətlə normal diapazonda olmuşdur ( $2,01 \pm 0,58$  mIU/L,  $p > 0,05$ ). Nəticələr cədvəl 1-də tədqim edilmişdir.

### Cədvəl 1. Şəkərli diabetli xəstələrdə QV funksiyasını səciyyələndirən hormonların xüsusiyyətləri (M ± SD)

Göstərici	Kontrol qrup (n=32)	ŞD tip 1 (n=22)	ŞD tip 2 + XAAT (n=43)
TSH, mIU/L	$1,92 \pm 0,21$	$2,01 \pm 0,58$	$3,62 \pm 0,97^*$
T3, nmol/l	$1,18 \pm 0,12$	$1,79 \pm 0,75$	$1,12 \pm 0,31$
T4, nmol/l	$114,9 \pm 3,1$	$78,9 \pm 16,0^*$	$109,3 \pm 4,6$

\*  $p < 0,05$  kontrol qrupla müqayisədə

ŞD tip 2 olan xəstələrdə XAAT zamanı TSH səviyyəsi  $3,62 \pm 0,97$  mIU/L səviyyəsinə çatmışdır, bu da TSH qlikemiyası və protein metabolizminin pozulması ilə əlaqəli ola bilər. Buna baxmayaraq, ŞD tip 2 olan pasiyentlərdə T3 və T4 konsentrasiyaları nəzarət qrupunun dəyərlərindən statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməmişdir ( $p > 0,05$ ). ŞD fonunda piylənmədən əziyyət çəkən xəstələrdə TSH səviyyələri normal bədən çəkisi olan xəstələrə nisbətən bir

qədər yüksək idi ( $2,74 \pm 0,88$  vs.  $1,42 \pm 0,91$  µIU/ml,  $p = 0,09$ ). Qeyd etmək lazımdır ki, ŞD tip 2 və piylənmə olan xəstələrin  $22,8 \pm 4,9\%$ -də aşağı T3 səviyyəsi aşkar edilmişdir, bu da patogenetik mexanizmlərin əlaqəli olması ilə izah oluna bilər.

ŞD tip 1 diaqnozlu xəstələrdə HbA1c səviyyəsi orta hesabla  $7,3 \pm 0,2\%$ , ŞD tip 2 olan xəstələrdə isə  $6,5 \pm 0,4\%$  təşkil etmişdir. Bununla yanaşı, ŞD tip 2 olan pasiyentlərdə QV patologiyası olduqda,

HbA1c səviyyəsi daha yüksək olmuşdur ( $6,8 \pm 0,5\%$  vs  $6,3 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,05$ ). Sulfanilamidlərə qarşı rezistentlik QV patologiyası olmayan ŞD tip 2 olan xəstələrlə ( $27,6 \pm 5,3\%$ ,  $p < 0,001$ ) müqayisədə QV xəstəlikləri olan şəxslərdə ( $71,7 \pm 6,1\%$ ) daha çox müşahidə edilmişdir.

Qruplarda ağırlaşma nisbətlerinin ( $66,7 \pm 5,8\%$  və  $58,5 \pm 6,0\%$ ,  $p > 0,05$ ) statistik qeyri-dürüst olmasına baxmayaraq, yanaşı gedən tiroid xəstəliyinin mövcudluğu mikroangiopatiyanın daha sürətli proqressivləşməsi ilə əlaqələndirilmişdir. Bunun səbəbi əksər hallarda hipotireoidizmlə bağlıdır [9]. Bu vəziyyət proteoqlikanların və qlikoproteinlərin sintezini aktivləşdirərək zülal mübadiləsinin pozulmalarını dərinləşdirir və nəticədə damar zədələnmələrinin sürətlə proqressivləşməsinə şərait yaradır [10].

**Yekun.** Qalxanabənzər vəzi patologiyaları diabetogen mexanizmlərin ayrılmaz komponenti kimi karbohidrat mübadiləsinin pozulmalarında və diabetik ağırlaşmaların formalaşmasında mühüm rol oynayır. Bu baxımdan, tiroid hormon disbalansının erkən aşkarlanması və vaxtında korreksiyası şəkərli diabetli pasiyentlərin uzunmüddətli proqnozunu əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırır.

## ƏDƏBİYYAT

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2024 (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>).
2. Zhang X, Wang X, Hu H, et al. Prevalence and Trends of Thyroid Disease Among Adults, 1999-2018, *Endocrine Practice*, Volume 29, Issue 11, 2023, Pages 875-880,

<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.08.006>

3. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Ther.* 2019 Dec;10(6):2035-2044. doi: 10.1007/s13300-019-00700-4. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31583645; PMCID: PMC6848627.

4. Rong F, Dai H, Wu Y, Li J, Liu G, Chen H, et al. Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Med.* 2021 Oct 21;19(1):257. doi: 10.1186/s12916-021-02121-2. - DOI - PMC - PubMed

5. Haider MZ, Anees Ur Rehman M, Mufti TA, Anwar A, UI Ain Q, Rabbani RA, Bin Zafar S, Amjad MS, Sajjad A, Rashid Shah Z, Jamil MI. Frequency and Clinical Correlates of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2025 Jul 29;17(7):e88962. doi: 10.7759/cureus.88962. PMID: 40895946; PMCID: PMC12392368.

6. Kandel L, Shakya YL, Yadav M, Shah NA, Gupta S. Prevalence of Thyroid Dysfunction among Patients with Type II diabetes Mellitus in Tertiary Care Center: A Cross-sectional Descriptive Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2024 Oct;62(278):691-696. doi: 10.31729/jnma.8787. Epub 2024 Oct 31. PMID: 40655891; PMCID: PMC11619547.

7. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement\_1): S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>

8. Mohammed Hussein SM, AbdElmageed RM. The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid

Diseases. *Cureus*. 2021 Dec 25;13(12):e20697. doi:

10.7759/cureus.20697. PMID: 35106234; PMCID: PMC8787293.

9. Əliyev S.C., Əliyeva C.T., Pənahova S.R. Eksperimental şəkərli diabet fonunda qalxanabənzər vəzidə baş verən funksional dəyişikliklərin patogenetik

aspektləri. *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, Bakı, 2019, №3, s. 83-86.

10. Han M, Wu H, Yang W, Chen J. Analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus complicated with Hashimoto's thyroiditis. *BMC Endocr Disord*. 2022 Jul 8;22(1):173. doi: 10.1186/s12902-022-01092-6. PMID: 35804367; PMCID: PMC9264533

## **CLINICAL IMPACT OF THYROID DISORDERS ON DIABETOGENIC MECHANISMS IN DIABETES MELLITUS**

Qasimova A.Sh<sup>1</sup>., Aliyeva J.T<sup>1</sup>., Huseynova Sh.M<sup>1</sup>., Aliyeva A.J<sup>1</sup>., Agamaliyeva U.J.<sup>1</sup>

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

### **Abstract**

Diabetes mellitus (DM) and thyroid pathologies (TP) are common endocrine diseases that frequently coexist. This study evaluated the prevalence and clinical characteristics of TP in patients with type 1 and type 2 DM. A total of 180 diabetic patients were examined, including 22 with type 1 DM and 158 with type 2 DM. Thyroid enlargement was detected in 31.7% of patients and was significantly more frequent in type 2 DM compared with type 1 DM (33.5% vs. 18.2%). Nodular thyroid changes increased with age, reaching 29.6% in patients aged  $\geq 70$  years ( $p < 0.01$ ). Chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism were strongly associated with longer duration of type 2 DM (49.3% after  $> 5$  years vs. 23.4% within 5 years,  $p < 0.001$ ). Patients with concomitant TP demonstrated higher HbA1c levels and a markedly increased rate of resistance to treatment (71.7% vs. 27.6%,  $p < 0.001$ ). These findings highlight the importance of early detection and management of TP in diabetic patients.

**Keywords:** thyroid gland; diabetes mellitus; chronic autoimmune thyroiditi; thyroid hormones

## **ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ДИАБЕТОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

Касымова А.Ш.<sup>1</sup>, Алиева Дж.Т<sup>1</sup>., Гусейнова Ш.М<sup>1</sup>., Алиева А.Дж<sup>1</sup>., Агамалиева У.Дж.<sup>1</sup>

1. Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра патологической физиологии, Баку, Азербайджан

### **Резюме**

Сахарный диабет (СД) и заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к числу широко распространённых эндокринных патологий. Целью настоящего исследования было оценить частоту встречаемости и клинические особенности патологии ЩЖ у пациентов с СД 1-го и 2-го типов. В исследование были включены 180 пациентов с СД, из них 22 — с СД 1-го типа и 158 — с СД 2-го типа. Увеличение щитовидной железы выявлено у 31,7% пациентов и значительно чаще регистрировалось при СД 2-го типа по сравнению с СД 1-го типа (33,5% и 18,2% соответственно). Частота узловых изменений увеличивалась с возрастом и достигала 29,6% у пациентов в возрасте 70 лет и старше ( $p < 0,01$ ). Случаи хронического аутоиммунного

тиреоидита и гипотиреоза при СД 2-го типа были тесно связаны с длительностью заболевания (49,3% при длительности более 5 лет и 23,4% при длительности до 5 лет,  $p < 0,001$ ). У пациентов с сопутствующей тиреоидной патологией уровень HbA1c был выше и чаще отмечалась резистентность к терапии (71,7% и 27,6% соответственно,  $p < 0,001$ ). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости раннего выявления дисфункции ЩЖ и её своевременной коррекции у пациентов с СД.

**Ключевые слова:** щитовидная железа; сахарный диабет; хронический аутоиммунный тиреоидит; тиреоидные гормоны.

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.143>

## IN SILICO STUDY TAURINE DEHYDROGENASE INHIBITOR ACTIVITY OF SOME ARYL-HYDRASONES OF $\alpha$ -KETOETHERS

Konul F. Huseynguliyeva<sup>1</sup>, Kamala K. Badalova<sup>1</sup>, Abel M. Maharramov<sup>2</sup>, Namiq Q. Shikhaliyev<sup>4</sup>, Ayten M. Qajar<sup>2</sup>, Khatira A. Garazadeh<sup>2</sup>, Sahira R.Mammadova<sup>3</sup>, Zunaira Akram<sup>5</sup>, Abdur Rauf<sup>6</sup>

### Abstract

Computer-Aided Drug Design has changed the drug development process by improving the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and possible side effects. This study uses in silico techniques to assess the biological, pharmacokinetic and toxicological, properties of eight  $\alpha$ -ketoether derivatives, including both Z- and E-isomers, synthesized through the solvolysis reaction of dichlorodiazadienes in methanol. This study provides a thorough in silico assessment of these derivatives using programs like SwissADME for physicochemical parameters, ProTox II for toxicity analysis, and PassOnline for biological activity predictions. Among the compounds studied, derivatives 5 (Z-isomer) and 6 (E-isomer) showed significant taurine dehydrogenase inhibitory activity, with a predicted activity value (Pa) of 0.694, indicating strong potential for further development. Moreover, toxicity estimations indicate that these compounds are most likely safe and unlikely to cause liver or cancer issues. According to pharmacokinetics, these derivatives are well-absorbed and are likely to cross the blood-brain barrier (BBB), which makes them strong candidates for neurological problems. In conclusion, the computational findings suggest that derivatives 5 and 6 could be employed in drug development by targeting taurine dehydrogenase because of their high effectiveness and safety.

**Key words:** In silico, PassOnline, SwissADME, Swiss TargetPrediction, ProTox-II, arylhydrozones of  $\alpha$ -ketoesters

### INTRODUCTION

Finding new therapeutic substances takes a complex process that includes laboratory research, clinical studies, and their use in medical care. Nonetheless, traditional drug development can take a long time, is

costly, and often does not turn out as expected [[1], [2]]. Computational methods have allowed CADD to play an important role in drug discovery, as it speeds up the process of finding drugs that might be effective. By implementing new computational



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

approaches, Computer-Aided Drug Design (CADD) has an important role in modern drug discovery by making it easier to choose promising compounds [[3], [4]]. With help from CADD methods, including, virtual screening, and predictive modelling, researchers look into the biological impact, toxicity, and drug effects of compounds before starting any tests, helping to reduce the costs and time needed for drug development [[5], [6]]. Potentially a class of eight different therapeutic compounds known as  $\alpha$ -ketoether derivatives (Table 1), have been discovered after the solvolysis reaction of dichlorodiazadienes in methanol (Figure 1). These compounds, including both Z- and E-isomers, exhibit diverse biological activities, making them suitable candidates for in-depth investigation in drug design [7].

Each newly created chemical compound must serve the well-being of people by identifying its potential area of application in the future. Often, these applications involve using chemicals for humans, as they are part of chemical or pharmaceutical industries, or for analyzing and synthesizing things, including drugs. The safety of new chemicals is always the main concern in any discipline [[8], [9]]. If the compounds do not possess hazardous properties, their possible toxicity to the human body must be explored. Following the results, their toxicity class must be determined by using the Hodge and Sterner scale [10]. Industrial production of compounds with low toxicity is permitted.

Historically, scientists checked the possible harm of new chemicals by analyzing their impact on laboratory animals. Nevertheless, the introduction of REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) has resulted in greater use of methods conducted outside of living organisms to address both morality issues and high costs linked to animal experiments [[11], [12]]. Testing of large chemical quantities ( $\geq 10$  tons) is prescribed by these new measures, and *in vitro* studies are needed to assess any dangers to human health [13].

Substances with few toxins and strong biological activities may be considered useful for health treatment in humans. The process, called drug design, is used to develop biologically active chemicals into usable medicines. Using traditional ways to discover new drugs often takes time and costs a lot of money. As a consequence, virtual

---

#### Yazışma üçün əlaqə:

Konul F. Huseynguliyeva<sup>1</sup>, Kamala K. Badalova<sup>1</sup>,  
Abel M. Maharramov<sup>2</sup>, Namiq Q. Shikhaliyev<sup>4</sup>,  
Ayten M. Qajar<sup>2</sup>, Khatira A. Garazadeh<sup>2</sup>, Sahira  
R.Mammadova<sup>3</sup>, Zunaira Akram<sup>5</sup>, Abdur Rauf<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>Azerbaijan Medical University, Department of  
Pharmaceutical toxicology and chemistry, Baku,  
Azerbaijan

<sup>2</sup>Baku State University, Department of Organic  
Chemistry, Baku, Azerbaijan

<sup>3</sup>Azerbaijan Medical University, Department of  
Radiology, Baku, Azerbaijan

<sup>4</sup>Baku Engineering University, Department of  
Chemical Engineering, Baku, Azerbaijan

<sup>5</sup>Department of Pharmacology, Faculty of  
Pharmaceutical Sciences, Baqai Medical University,  
Karachi, Pakistan

<sup>6</sup>Department of Chemistry, University of Swabi,  
Swabi, Anbar, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan

Email: kamala.badalova@mail.ru

screening, which forms part of the *in silico* approach, is now widely used [14]. Thanks to these methods, it is possible to recognise drug candidates faster and more accurately while saving time and costs [5]. One important part of bioinformatics is Computer-Aided Drug Design (CADD), which combines biology, computer skills, and statistics. With the help of algorithms and modelling, it can show how ligands attach to bigger protein molecules, giving useful information about their efficacy and effectiveness in medicine.

The first discovery of taurine happened in 1827 when it was found in a bull's bile (the term Taurus was inspired by the bull). Taurine is not found in the group of amino acids contained in protein. It is well known that taurine (2-aminoethanesulfonic acid) is one of the "semi-essential" amino acids, as it consists of an amino plus sulphur framework and is mainly produced in the liver and kidneys from cysteine and methionine. Taurine can be seen in the retina, brain and spinal cord, heart, and placenta and has numerous functions in the body. Taurine protects organs from damage inflicted by inflammation and oxidative stress in model experiments. Taurine regulates processes like endoplasmic reticulum stress,  $\text{Ca}^{2+}$  levels, and activity of neurons in the body at the molecular level. Taurine influences different functions in cells, such as metabolizing energy, controlling gene activity, adjusting fluid levels, managing protein quality, and linking bile acids to other molecules. Notably, research has revealed that taurine may provide positive effects in the treatment of nervous system-related problems

such as neurodegenerative disorders, stroke, epilepsy, diabetic nerve damage, and other neurological problems [[15], [16]].

Among its functions, taurine, in the brain, affects neurons' activity, moderates memory abilities, manages aggression, and helps protect against alcohol. According to Jang *et al.* in 2017, giving taurine orally at a dose of 1000 milligrams per kilogram of body weight each day can help improve memory and reverse brain changes seen in severe cognitive dementia caused by Alzheimer's disease [17].

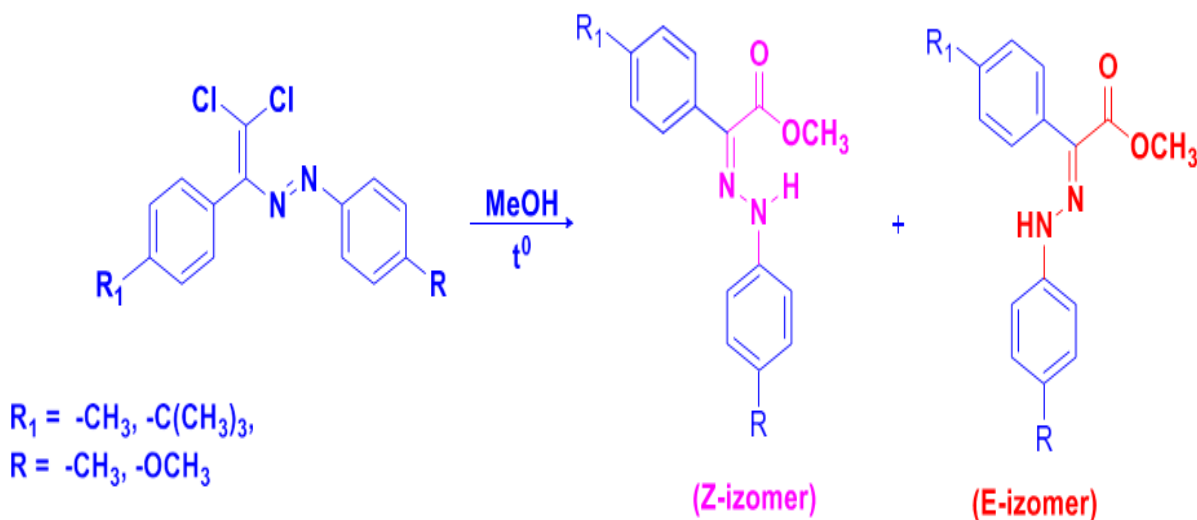
As revealed by Columbia University Irving Medical Center investigators in recent studies, a lack of taurine might be a reason for aging. Studies done on mice, monkeys, and humans have shown that with age, the body's taurine levels decrease[18]. Taurine dehydrogenase breaks down taurine with the formation of sulfa-acetylaldehyde, ammonia, and acceptors of electrons.

The purpose of this study is to investigate eight derivatives in terms of their toxicology, biology, and pharmacokinetics, by considering their potential to function as taurine dehydrogenase inhibitors. Taurine, which is an amino acid with sulphur, is needed for multiple body activities [[19], [20], such as neurotransmission modulation [21], maintaining cell balance [22] and shielding the body from stress caused by reactive oxygen species [[15], [22]]. Having low taurine can result in several neurological issues, so taurine dehydrogenase and other relevant enzymes could be considered as possible treatments [15].

Despite knowing much about taurine

and  $\alpha$ -ketoether derivatives, there is very little insight found in chemical literature on their use as taurine dehydrogenase inhibitors. This study aims to resolve this issue by checking if these compounds can inhibit taurine dehydrogenase, an important enzyme needed for taurine metabolism. By

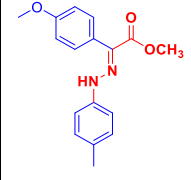
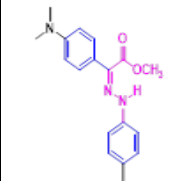
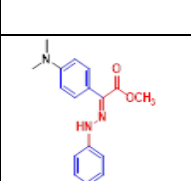
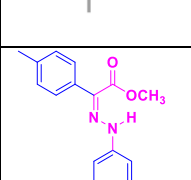
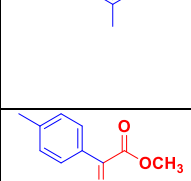
analyzing the chemical, biological, and pharmacokinetic features of these derivatives, we intend to pick out good candidates for medicines that address neurological conditions related to taurine.



**Figure 1:** The Solvolysis Reaction of Dichlorodiazadienes in Methanol is Represented by this Scheme That Forms Both the Z- and E-Isomers of  $\alpha$ -Ketoether Derivatives.

**Table 1:**  $\alpha$ -Ketoether Derivatives: Nomenclature and Structural Details of Z- and E-Isomers

No	R/R1	NAME	STRUCTURE
I	OCH3/CH3	methyl (Z)-2-(2-(4-methoxyphenyl)hydrazineylidene)-2-(p-tolyl) acetate	
II	OCH3/CH3	methyl (E)-2-(2-(4-methoxyphenyl)hydrazineylidene)-2-(p-tolyl) acetate	
III	CH3/OCH3	methyl (Z)-2-(4-methoxyphenyl)-2-(2-(p-tolyl)hydrazineylidene) acetate	

IV	CH <sub>3</sub> /OCH <sub>3</sub>	methyl (E)-2-(4-methoxyphenyl)-2-(2-(p-tolyl)hydrazineylidene)acetate	
V	CH <sub>3</sub> /N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	methyl (Z)-2-(4-dimethylamino)phenyl)-2-(2-(p-tolyl)hydrazineylidene)acetate	
VI	CH <sub>3</sub> /N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	methyl (E)-2-(4-dimethylamino)phenyl)-2-(2-(p-tolyl)hydrazineylidene)acetate	
VII	CH <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub>	methyl (Z)-2-(p-tolyl)-2-(2-(p-tolyl)hydrazineylidene)acetate	
VIII	CH <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub>	methyl (E)-2-(p-tolyl)-2-(2-(p-tolyl)hydrazineylidene)acetate	

## METHODOLOGY

### *In Silico* Predictions of Toxicity and Biological Activity

The toxicity and biological activity for the eight  $\alpha$ -ketoether derivatives (KEA), Z- and E-forms both, were studied using the PassOnline program (<http://www.way2drug.com/passonline/>). Using PassOnline, scientists can observe structure-activity relations and find out the possible biological activities of up to 45,000 chemicals. The estimates for each class are given in terms of the probability of an observation being active (Pa) or inactive (Pi), both of these ranging from zero to one. A higher Pa value and lower Pi value indicate a higher

likelihood of detecting activity in the experiment.

### Canonical SMILES Generation

Using the PassOnline software, the canonical SMILES (Simplified Molecular-Input Line-Entry System) for each of the  $\alpha$ -ketoether derivatives have been generated.

### Physicochemical and Pharmacokinetic Properties

The physicochemical properties and pharmacokinetic ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) studies of the  $\alpha$ -ketoether derivatives were performed using the SwissADME program (<http://www.swissadme.ch/>) and Swiss Target Prediction program

(<http://www.swisstargetprediction.ch/>) [23]. The SwissADME software provided valuable information regarding molecular properties such as solubility, lipophilicity, and other essential characteristics. The Swiss Target Prediction tool was used to predict the potential biological targets for each compound.

### Toxicity Prediction

To predict the toxicity of compounds 5 and 6, ProTox II (<https://tox-new.charite.de>) was used to find the probability of these compounds having

any of the following effects: hepatotoxicity, carcinogenicity, and organ-related toxicities [24].

It should be noted that earlier studies were conducted with the creation of pyrazine substitutes to predict the activities of taurine inhibitors with the Pass program [25].

## RESULTS

### Canonical SMILES

With PassOnline software, the standard SMILES all the  $\alpha$ -ketoether have been determined and summarized in Table 2.

**Table 2:** Molecule formula and canonical SMILES

No	Molecule	Canonical SMILES
I	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 3	<chem>COC(=O)C(=N/N(C)C1=CC=C(OC)C=C1)\C1=CC=C(C)C=C1</chem>
II	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 3	<chem>COC(=O)C(=N\NC1=CC=C(OC)C=C1)\C1=CC=C(C)C=C1</chem>
III	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 3	<chem>[H]N(N=C(/C(=O)OC)C1=CC=C(OC)C=C1)C1=CC=C(C)C=C1</chem>
IV	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 3	<chem>COC(=O)C(=N\NC1=CC=C(C)C=C1)\C1=CC=C(OC)C=C1</chem>
V	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O 2	<chem>[H]N(N=C(/C(=O)OC)C1=CC=C(C=C1)N(C)C)C1=CC=C(C)C=C1</chem>
VI	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O 2	<chem>COC(=O)C(=N\NC1=CC=C(C)C=C1)\C1=CC=C(C=C1)N(C)C</chem>
VII	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 2	<chem>[H]N(N=C(/C(=O)OC)C1=CC=C(C)C=C1)C1=CC=C(C)C=C1</chem>
VIII	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 2	<chem>COC(=O)C(=N\NC1=CC=C(C)C=C1)\C1=CC=C(C)C=C1</chem>

### Pharmacokinetic Predictions (ADME)

Pharmacokinetic properties, including ADME, are key determinants in evaluating the drug-likeness of chemical compounds. In this study, we

used SwissADME software to estimate the pharmacokinetic traits and physicochemical properties of eight  $\alpha$ -ketoether derivatives. Such predictions are crucial because they help us know how compounds will interact with the body and what risks they may carry.

### Physicochemical Descriptors and Pharmacokinetic Properties

The SwissADME tool provides vital information, including the Molar Refractivity (MR) for each compound, as well as Total Polar Surface Area (TPSA), Log P (lipophilicity), and solubility predictions. These

predictions are used to decide if a compound is likely to be well absorbed, distributed through the body, and generally available. Table 3 estimates the Molar Refractivity, Total Polar Surface Area, and Log P values for all eight  $\alpha$ -Ketoether derivatives.

**Table 3:** Predictions of Molar Refractivity, Total Polar Surface Area and Log P Values for Various  $\alpha$ -Ketoether Derivatives

Mo I	Formula	MR	MW g,mol	TPSA	iLOG P	XLOGP 3	WLOGP	MLOG P
I	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	86,28	298,34	59,92 A <sup>2</sup>	2,93	4,70	2,80	2,60
II	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	86,28	298,34	59,92 A <sup>2</sup>	3,01	4,70	2,80	2,60
III	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	86,28	298,34	59,92 A <sup>2</sup>	2,88	4,70	2,80	2,60
IV	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	86,28	298,34	59,92 A <sup>2</sup>	3,17	4,70	2,80	2,60
V	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	93,99	311,38	53,93 A <sup>2</sup>	2,96	4,85	2,86	2,84
VI	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	93,99	311,38	53,93 A <sup>2</sup>	3,07	4,85	2,86	2,84
VII	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	84,75	282,34	50,69 A <sup>2</sup>	2,91	5,09	3,10	3,17
VIII	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	84,75	282,34	50,69 A <sup>2</sup>	3,03	5,09	3,10	3,17

### Solubility Predictions

Solubility is a critical factor in determining whether a compound can be absorbed by the body. The SwissADME software also predicts

solubility in various environments, using ESOL and Ali Solubility methods. Table 4 presents the predicted solubility for each compound

**Table 4:** Solubility Predictions for Various  $\alpha$ -Ketoether Derivatives

Molecule	Silicos - IT Log P	Consensus Log P	ESOL Log S	ESOL Solubility (mq/ml)	ESOL Solubility (mol/l)	Ali Log S	Ali Solubility (mq/ml)	Ali Solubility (mol/l)
I	3,27	3,26	4,66	6,55e-03	2,20e-05	-5,69	6,14e-04	2,06e-06
II	3,27	3,28	4,66	6,55e-03	2,20e-05	-5,69	6,14e-04	2,06e-06
III	3,27	3,25	4,66	6,55e-03	2,20e-05	-5,69	6,14e-04	2,06e-06
IV	3,27	3,31	4,66	6,55e-03	2,20e-05	-5,69	6,14e-04	2,06e-06
V	2,90	3,28	4,82	4,76e-03	1,53e-05	-5,72	5,98e04	1,92e-06
VI	2,90	3,30	4,82	4,76e-03	1,53e-05	-5,72	5,98e04	1,92e-06
VII	3,73	3,60	4,89	3,64e-03	1,29e-05	-5,90	3,57e-04	1,27e-06
VIII	3,73	3,62	4,89	3,64e-03	1,29e-05	-5,90	3,57e-04	1,27e-06

### Gastrointestinal Absorption, Blood-Brain Barrier Permeability, and Metabolism

Pharmacokinetics was investigated further by considering the absorption through the GI tract, passage through the BBB, and how each compound is metabolized. These values explain how absorption will progress, whether the

compound may penetrate the blood-brain barrier, and if metabolism could occur. All these compounds have high GI absorption, which means they are likely to be absorbed well in the gut. Additionally, all the tested derivatives are expected to cross the BBB, so they could help treat nervous system diseases (Table 5).

**Table 5:** Gastro Intestinal Absorption, Blood Brain Barrier Permeability and Metabolism of Various  $\alpha$ -Ketoether Derivatives

Molecule	GI Absorption	BBB permeant	Pgp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C1 Inhibitor	CYP2C9 Inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
I	High	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
II	High	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
III	High	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
IV	High	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
V	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No
VI	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No
VII	High	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
VIII	High	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No

### Bioavailability, Lipinski Rule, Veber Rule, and Ghose Rule Predictions

The bioavailability score, Lipinski's Rule of Five, and Veber and Ghose's rules were used to predict whether the compounds possess desirable characteristics for oral drug administration.

**Bioavailability Score:** All derivatives are thought to have a moderate likelihood of getting into the bloodstream because their bioavailability score is 0.55. Having a high score usually reflects that the drug can be absorbed more effectively (Table 6).

**Lipinski's Rule of Five:** Lipinski's Rule considers a few molecular attributes (such as weight, the ability to take part in hydrogen bonding, and Log P) when evaluating the compounds. In all cases, the XLOGP3 of these drugs is more than 3.5, which suggests that their ability to travel through and be absorbed by the body may be restricted. Nevertheless, these necessary features are still met by these compounds since they do not

have any violations in the number of hydrogen bond donors and acceptors (Table 6).

**Veber and Ghose Rules:** According to the Veber Rule (which underlines factors such as rotatable bonds and polarity on the surface) and the Ghose Rule (which pays attention to molecular size and polarity), these derivatives fall within the desired ranges for drugs that can be taken by mouth. While a few of the derivatives have a violation for XLOGP3 exceeding 3.5, their overall molecular characteristics indicate they can still be orally absorbed well (Table 6).

**Synthetic Accessibility:** The fact that all compounds are marked as having "Yes" for synthetic accessibility allows us to assume that they are suited for effective drug development (Table 6).

**PAINS Alerts:** PAINS alerts are the same for all compounds, as they often have building blocks that tend to bind with multiple partners and could make it hard for the molecules to be used as effective drugs (Table 6).

**Table 6:** Bioavailability Score, Lipinski Rule, Veber Rule, Ghose Rule predictions for Various  $\alpha$ -Ketoether Derivatives

Mole- cule	Bioa- vaila- bi- lity Scor- e	PAIN- S #aler- ts	Bren- k #aler- ts	Lead lik- en- ess #viol- ation s	Synth- eti- c Acces- si- bilit- y	Lipinsk- i #violati- ons	Gho- se #vio- l- ation s	Veber #violati- ons
I	0,55	0 alert	1 alert: imine_1	No; 1 violation: XLOGP3 >3,5	2,73	Yes; 0 violation	Yes	Yes
II	0,55	0 alert	1 alert: imine_1	No; 1 violation: XLOGP3 >3,5	2,73	Yes; 0 violation	Yes	Yes
III	0,55	0 alert	1 alert: imine_1	No; 1 violation: XLOGP3 >3,5	2,73	Yes; 0 violation	Yes	Yes
IV	0,55	0 alert	1 alert: imine_1	No; 1 violation: XLOGP3 >3,5	2,73	Yes; 0 violation	Yes	Yes
V	0,55	0 alert	1 alert: imine_1	No; 1 violation: XLOGP3 >3,5	2,92	Yes; 0 violation	Yes	Yes
VI	0,55	0 alert	1 alert: imine_1	No; 1 violation: XLOGP3 >3,5	2,92	Yes; 0 violation	Yes	Yes
VII	0,55	0 alert	1 alert: imine_1	No; 1 violation: XLOGP3 >3,5	2,77	Yes; 0 violation	Yes	Yes
VIII	0,55	0 alert	1 alert: imine_1	No; 1 violation: XLOGP3 >3,5	2,77	Yes; 0 violation	Yes	Yes

### Biological Activity and Toxicity Predictions

Using the PassOnline program, the researchers focused on evaluating the  $\alpha$ -ketoether derivatives as potential inhibitors of Taurine Dehydrogenase (TDH). The program also calculated

toxicity values for each compound (LD50 and toxicity class), an important factor used to determine their safety.

The results, summarized in Table 7, indicate that while all compounds show varying levels of TDH inhibition (Pa values), the KEA 5 and 6 isomers

exhibited the highest inhibitory activity, with a Pa value of 0.694, which corresponds to approximately 70% inhibitory activity. This makes them the

most promising candidates for further drug development targeting taurine dehydrogenase inhibition.

**Table 7:** Results of Taurine Dehydrogenase Inhibitor Activity (Pa – Pi) and Toxicity

Molecule	Taurine dehydrogenase inhibitor	Number of rotatable bonds (NRB)	Predicted LD50 mg,kg	Predicted Toxicity class	Average similarity %	Prediction accuracy %
I	0,495	6	900	4	57,14	67,38
II	0,495	6	900	4	57,14	67,38
III	0,495	6	1500	4	60,56	68,07
IV	0,495	6	1500	4	60.56	68.07
V	0,694	6	3000	5	56,67	67,38
VI	0,694	6	3000	5	56,67	67,38
VII	0,521	5	1800	4	56,68	67,38
VIII	0,521	5	1800	4	56,68	67,38

According to the obtained results, the toxicities of KEA 5 and 6 isomers, which exhibit superior taurine dehydrogenase inhibitory activity, were investigated using the ProTox-II program (Table 8).

**Table 8:** Results of investigation of molecules V and VI by ProTox – II (Prediction of Toxicity)

Molecule Target	V		VI	
	Prediction	Probability	Prediction	Probability
Hepatotoxicity	Active	0,52	Active	0,52
Carcinogenicity	Active	0,54	Active	0,54
Immunotoxicity	Inactive	0,97	Inactive	0,97
Mutagenicity	Active	0,74	Active	0,74
Citotoxicity	Inactive	0,68	Inactive	0,68
Aryl hydrocarbon Receptor (AhR)	Active	0,76	Active	0,76
Androgen Receptor (AR)	Inactive	0,72	Inactive	0,72
Androgen Receptor Ligand Binding Domain (AR-LBD)	Inactive	0,91	Inactive	0,91
Aromatase	Inactive	0,89	Inactive	0,89
Estrogen Receptor Alpha (ER)	Inactive	0,50	Inactive	0,50

Estrogen Receptor Ligand Binding Domain (ER-LBD)	Inactive	0,93	Inactive	0,93
Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-Gamma)	Inactive	0,96	Inactive	0,96
Nuclear Factor (erythroid-derived 2)-like2/antioxidant responsive element (nrf2/ARE)	Inactive	0,63	Inactive	0,63
Heat shock factor response element (HSE)	Inactive	0,63	Inactive	0,63
Mitochondrial Membrane Potential (MMP)	Active	0,60	Active	0,60
Phosphoprotein (Tumor Suppressor) p53	Inactive	0,84	Inactive	0,84
ATPase family AAA domain-containing protein 5 (ATAD5)	Active	0,58	Active	0,58

## DISCUSSION

Concerning their possible taurine dehydrogenase enzyme inhibitors, this research provides an extensive in silico study on eight  $\alpha$ -ketoether derivatives analyzing their biological, pharmacokinetic, and toxicological profiles. To assess the efficacy of these compounds as potential taurine dehydrogenase drugs, predicted toxicity of compounds, and performed ADME profiling.

Using the SwissADME tool, pharmacokinetic forecasts were produced that showed all derivatives had great ability to pass the blood-brain barrier (BBB) and strong gastrointestinal absorption (GI). Given that both qualities are essential for chemicals meant to target the nervous system [23], this makes them excellent

candidates for the treatment of neurological conditions. Furthermore predicted to be metabolized by several cytochrome P450 (CYP) enzymes, the molecules' possible efficient body processing is supported [6].

Toxicity predictions, employing ProTox II, showed Derivatives V and VI to be very promising, with low levels of toxicity and low risks for hepatotoxicity and carcinogenicity. This is a significant discovery in the drug development process, as it implies that these compounds will have fewer possibilities of inducing serious adverse effects, a key consideration when deciding on a compound for therapeutic purposes. The immunotoxicity and cytotoxicity predictions were also positive, suggesting that such derivatives would be safer than conventional drugs, which

are usually associated with high toxicity levels [11]. Nonetheless, more *in vivo* experiments should be conducted to confirm these predictions and determine the safety of the compounds in actual biological systems [13].

PassOnline was utilized to explore the activity of the compounds, confirming that V and VI gave the greatest taurine dehydrogenase inhibition with a Pa value of 0.694. Because these substances block inhibitory activity strongly, they are especially valuable for treating neurological disorders since taurine protects the brain and supports its function. Some neurological issues, particularly Alzheimer's disease, are connected to a lack of taurine, which makes taurine dehydrogenase inhibitors an interesting option for treatment [[15], [18]].

This study increases medical experts' knowledge about using taurine-focused drugs, encouraging them to create new drugs that control taurine levels. As scientists previously found, taurine is important for the brain and taurine dehydrogenase inhibitors have potential medicinal effects. Besides, the practice ADME predictions shows new ways used in drug discovery nowadays. Thanks to these tools, scientists can predict the success, risks, and how drugs will move in the body even before they are fully developed, which hastens the process and reduces expenses [[1], [5]].

To conclude, the research found that certain  $\alpha$ -ketoether derivatives have strong activity against taurine dehydrogenase, a good pharmacokinetic profile, and a low risk of toxicity. Specifically, V and VI derivatives appear to have the potential to be used as drugs that target taurine

dehydrogenase for neurological therapy. These findings indicate that using *in silico* methods is important in drug discovery since they help identify the most promising drugs without spending too much time or money.

## CONCLUSIONS

Based on *in silico* or CADD predictions, toxicological properties, biological activities, physicochemical properties and pharmacokinetic ADME parameters of 8 derivatives, including Z- and E-isomers of  $\alpha$ -ketoethers aryl hydrozos (KEA) from the solvolysis reaction of dichlorodiazadienes in methanol, were virtually investigated. *In silico* predictions of compounds used the PassOnline program, physicochemical properties and pharmacokinetic ADME predictions were studied using SwissADME and Swiss TargetPrediction, and toxicity indicators were studied using ProTox II programs. It was determined that KEA 5 – methyl (Z)-2-(4-dimethylamino)phenyl)-2-(2-(p-tolyl)hydrazineylidene) acetate and 6 – methyl (E)-2-(4-dimethylamino)phenyl)-2-(2-(p-tolyl)hydrazineylidene) acetate chemical compounds demonstrate more TDH inhibitory activity (Pa – 0.694).

According to Lipinski's "rule of five" (Ro5), the obtained indicators for the investigated chemical compounds yield positive results. Thus, n-octanol/water partition coefficient:  $\log P \leq 5$ , the molecular weight:  $MW \leq 500$  g/mol, the number of hydrogen bond acceptors:  $HBA \leq 10$ , the number of hydrogen bond donors:  $HBD \leq 5$ , a number of rotatable bonds:  $NRB \leq 10$ .

## Authorship contribution

Konul F. Huseynguliyeva, Kamala K.

Badalova: experimental, analysis, and design of the study. Abel M. Maharramov, Namiq Q. Shikhaliyev, Ayten M. Qajar, Khatira A. Garazadeh, Resources and methodology. Zunaira Akram, Abdur Rauf: Software and methodology. Supervision, Methodology.

## REFERENCES

1. S. Sinha, D. Vohora, Drug discovery and development: An overview, *Pharm. Med. Transl. Clin. Res.*, (2018), pp. 19–32, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00002-8>
2. S.M. Paul, D.S. Mytelka, C.T. Dunwiddie, C.C. Persinger, B.H. Munos, S.R. Lindborg, A.L. Schacht, How to improve R&D productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 9 (3) (2010), pp. 203–214, <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
3. S.K. Niazi, Z. Mariam, Computer-aided drug design and drug discovery: A prospective analysis, *Pharmaceuticals*, 17 (1) (2023), pp. 22, <https://doi.org/10.3390/ph17010022>
4. V.T. Sabe, T. Ntombela, L.A. Jhamba, G.E. Maguire, T. Govender, T. Naicker, H.G. Kruger, Current trends in computer-aided drug design: A review, *Eur. J. Med. Chem.*, 224 (2021), pp. 113705, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113705>
5. P. Gupta, A. Chanana, Y.R. Kulkarni, A. Narayan, O. Shanker, B. Mahato, D. Singh, A. Patel, U. Havelikar, R.P. Singh, H.S. Chawra, Computer-aided Drug Design: Innovation and its Application in Reshaping Modern Medicine, *Curr. Artif. Intell.*, (2024), <https://doi.org/10.2174/2213988509666231221100633>
6. K. Singh, B. Bhushan, B. Singh, Advances in drug discovery and design using computer-aided molecular modeling, *Curr. Comput.-Aided Drug Des.*, 20 (5) (2024), pp. 697–710, <https://doi.org/10.2174/1573409919666231009103047>
7. N.G. Shikhaliyev, A.M. Maharramov, G.T. Suleymanova, A.A. Babazade, V.G. Nenajdenko, V.N. Khrustalev, A.S. Novikov, A.G. Tskhovrebov, Arylhydrazones of  $\alpha$ -keto esters via methanolysis of dichlorodiazabutadienes, *Mendeleev Commun.*, 31 (5) (2021), pp. 677–679, <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.09.010>
8. M.D. Eastgate, M.A. Schmidt, K.R. Fandrick, On the design of complex drug candidate syntheses in the pharmaceutical industry, *Nat. Rev. Chem.*, 1 (2) (2017), pp. 0016, <https://doi.org/10.1038/s41570-016-0016>
9. P.W. Erhardt, Medicinal chemistry in the new millennium. A glance into the future, *Pure Appl. Chem.*, 74 (5) (2002), pp. 703–785, <https://doi.org/10.1351/pac200274050703>
10. H.C. Hodge, J.H. Sterner, Tabulation of toxicity classes, *Am. Ind. Hyg. Assoc. Q.*, 10 (4) (1949), pp. 93–96, <https://doi.org/10.1080/00968204909344352>
11. B.E. Erickson, US FDA seeks to slash animal testing, *Chem. Eng. News*, (2022).
12. B.E. Erickson, US EPA struggles to replace animal tests for pesticide toxicity, *Chem. Eng. News*, 97 (20) (2019), pp. 24–25.
13. W. Lilienblum, W. Dekant, H. Foth,

- T. Gebel, J.G. Hengstler, R. Kahl, P.J. Kramer, H. Schweinfurth, K.M. Wollin, Alternative methods to safety studies in experimental animals: Role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH), *Arch. Toxicol.*, 82 (2008), pp. 211–236, <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0300-4>
14. E.A. Garayev, K.F. Huseynguliyeva, S.A. Pashayeva, K.M. Yagubov, Application of computer programs in drug design, *Modern Achievements of Azerbaijani Medicine*, (1) (2023), pp. 166–174.
15. M. Jakaria, S. Azam, M.E. Haque, S.H. Jo, M.S. Uddin, I.S. Kim, D.K. Choi, Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms, *Redox Biol.*, 24 (2019), pp. 101223, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.10.1223>
16. J.A. Yeon, S.J. Kim, Neuroprotective effect of taurine against oxidative stress-induced damages in neuronal cells, *Korean J. Appl. Pharmacol.*, 18 (1) (2010), pp. 24–31.
17. H. Jang, S. Lee, S.L. Choi, H.Y. Kim, S. Baek, Y. Kim, Taurine directly binds to oligomeric amyloid- $\beta$  and recovers cognitive deficits in Alzheimer model mice, *Taurine 10*, Springer, (2017), pp. 233–241, [https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2\\_22](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_22)
18. P. Singh, K. Gollapalli, S. Mangiola, D. Schraner, M.A. Yusuf, M. Chamoli, S.L. Shi, B. Lopes Bastos, T. Nair, A. Riermeier, E.M. Vayndorf, Taurine deficiency as a driver of aging, *Science*, 380 (6649) (2023), pp. 621–628, <https://doi.org/10.1126/science.abn9257>
19. J.T. Brosnan, M.E. Brosnan, The sulfur-containing amino acids: an overview, *J. Nutr.*, 136 (6) (2006), pp. 1636S–1640S.
20. N. Rais, A. Ved, M. Shadab, R. Ahmad, M. Shahid, Taurine, a non-proteinous essential amino acid for human body systems: An overview, *Arab Gulf J. Sci. Res.*, 41 (1) (2023), pp. 48–66, <https://doi.org/10.1108/AGJSR-05-2023-0054>
21. Y. Yachou, A. El Idrissi, Taurine role in neuroprotection, *Nat. Mol. Neuroprotect. Neurotox.*, Acad. Press, (2024), pp. 677–696, <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-15259-3.00037-2>
22. L. Wang, Z. Xie, M. Wu, Y. Chen, X. Wang, X. Li, F. Liu, The role of taurine through endoplasmic reticulum in physiology and pathology, *Biochem. Pharmacol.*, (2024), pp. 116386, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116386>
23. A. Rauf, Z. Akram, M. Naveed, N. AlMasoud, T.S. Alomar, M. Saleem, A. Waheed, G. Ribaldo, Studies on the inhibition of ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1) by a flavonoid from *Pistacia chinensis*, *Chem.*, 5 (4) (2023), pp. 2094–2103, <https://doi.org/10.3390/chemistry5040137>
24. A. Rauf, M.U. Khan, Z. Akram, C.A. Shabbir, Y.S. al-Awthan, O.S. Bahattab, A.A.H. Mujawah, H.A. Hemeg, M. Iriti, Lipxygenase inhibitory potential of secondary metabolites from *Pistacia integerrima*: In vitro and in silico studies, *Tradit. Med. Res.*, 10 (2025), pp. 52, <https://doi.org/10.53388/TMR20240225>

001

25. T.S. Kapralova, O.M. Lavrova, M.F. Pistsov, A.A. Ermolaeva, E.Yu. Tovkaleva, Potential biological activity

of complexes based on substituted pyrazines, Issled. Molodykh Uchenykh, (2019), pp. 7–10.

## **BƏZİ $\alpha$ -KETOEFİRLƏRİN ARİL-HİDRAZONLARININ TAURİN DEHİDROGENAZA İNHİBİTOR AKTİVLİYİNİN *İN SİLİCO* TƏDQIQI**

Könül F. Hüseynquliyeva<sup>1</sup>, Kəmalə K. Bədəlova<sup>1</sup>, Abel M. Məhərrəmov<sup>2</sup>, Namik K. Şıxəliyev<sup>4</sup>, Aytən M. Qacar<sup>2</sup>, Xatirə A. Qarazadə<sup>2</sup>, Sahirə R. Məmmədova<sup>3</sup>, Zunayra Əkrəm<sup>5</sup>, Əbdür Rəuf<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Azərbaycan Tibb Universiteti, Əczaçılıq Toksikologiyası və Kimyası Kafedrası, Bakı, Azərbaycan

<sup>2</sup>Bakı Dövlət Universiteti, Üzvi Kimya Kafedrası, Bakı, Azərbaycan

<sup>3</sup>Azərbaycan Tibb Universiteti, Radiologiya Kafedrası, Bakı, Azərbaycan

<sup>4</sup>Bakı Mühəndislik Universiteti, Kimya Mühəndisliyi Kafedrası, Bakı, Azərbaycan

<sup>5</sup>Farmakologiya Kafedrası, Əczaçılıq Elmləri Fakültəsi, Bakı Tibb Universiteti, Karaçi, Pakistan

<sup>6</sup>Kimya Kafedrası, Swabi Universiteti, Swabi, Ənbar, Xayber Paxtunxva, Pakistan

Email: kamala.badalova@mail.ru

### **Xülasə**

Kompüter əsaslı dərman dizaynı CADD proqramları (Computer-Aided Drug Design) farmakodinamik, farmakokinetik xüsusiyyətlərin yaxşılaşdırılması və mümkün əlavə təsirlərin azaldılması yolu ilə yeni dərman molekullarının yaradılması prosesini əhəmiyyətli dərəcədə dəyişdirmişdir. Bu tədqiqatda, dixlordiazadienlərin metanolda solvoliz reaksiyası vasitəsilə sintez edilən həm Z-, həm də E-izomerləri daxil olmaqla, səkkiz  $\alpha$ -ketoefir törəməsinin bioloji, farmakokinetik və toksikoloji xüsusiyyətləri *in silico* metodlardan istifadə etməklə qiymətləndirilmişdir. Törəmələrin hərtərəfli *in silico* qiymətləndirilməsi fiziki-kimyəvi parametrlər üçün SwissADME, toksiklik analizi üçün ProTox II və bioloji aktivliyin proqnozlaşdırılması üçün PASS Online proqramları vasitəsilə aparılmışdır. Tədqiq olunan birləşmələr arasında 5-ci törəmə (Z-izomer) və 6-cı törəmə (E-izomer) taurin dehidrogenazaya qarşı əhəmiyyətli inhibitor aktivlik göstərmiş, proqnozlaşdırılan aktivlik göstəricisi (Pa) 0,694 olmuşdur ki, bu da onların gələcək inkişaf üçün yüksək potensiala malik olduğunu göstərir. Bundan əlavə, toksiklik qiymətləndirmələri bu birləşmələrin böyük ehtimalla təhlükəsiz olduğunu və qaraciyər toksikliyi və ya kanserogen təsir yaratma ehtimalının aşağı olduğunu göstərir. Farmakokinetik göstəricilərə əsasən, bu törəmələr yaxşı sorulur və qan-beyin baryerini (BBB) keçə bilirlər ki, bu da onları nevroloji xəstəliklərin müalicəsi üçün perspektivli namizədlər edir. Nəticə olaraq, hesablama üsulları ilə əldə olunan nəticələr göstərir ki, 5 və 6-cı törəmələr yüksək effektivlik və təhlükəsizlik xüsusiyyətlərinə görə taurin dehidrogenazanı hədəfləyən dərmanların hazırlanmasında istifadə oluna bilər.

**Açar sözlər:** In silico, PassOnline, SwissADME, Swiss TargetPrediction, ProTox-II,  $\alpha$ -ketoefirlərin arilhidrozonları

***İN SİLİCO* ИССЛЕДОВАНИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ**

## **ТАУРИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ НЕКОТОРЫХ АРИЛГИДРАЗОНОВ А-КЕТОЭФИРОВ**

Конул Ф. Хусейнгулиева<sup>1</sup>, Камала К. Бадалова<sup>1</sup>, Абель М. Махаррамов<sup>2</sup>, Намик К. Шихалиев<sup>4</sup>, Айтен М. Каджар<sup>2</sup>, Хатира А. Гаразаде<sup>2</sup>, Сахира Р.Мамедова<sup>3</sup>, Зунайра Акрам<sup>5</sup>, Абдур Рауф<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра Фармацевтической Токсикологии и Химии, Баку, Азербайджан

<sup>2</sup>Бакинский Государственный Университет, Кафедра Органической Химии

<sup>3</sup>Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра Радиологии

<sup>4</sup>Бакинский Инженерный Университет, Кафедра Химической Инженерии

<sup>5</sup> Кафедра Фармакологии, Факультет Фармацевтических Наук, Медицинский Университет Бакаи, Карачи, Пакистан

<sup>6</sup>Кафедра Химии, Университет Сваби, Сваби, Анбар, Хайбер-Пахтунхва, Пакистан

Email: kamala.badalova@mail.ru

### **Резюме**

Компьютерное проектирование лекарственных препаратов CADD (Computer-Aided Drug Design) изменило процесс разработки лекарств, улучшив фармакодинамику, фармакокинетику и снизив вероятность побочных эффектов. В данном исследовании используются методы *in silico* для оценки биологических, фармакокинетических и токсикологических свойств восьми производных  $\alpha$ -кетоэфиров, включая как Z-, так и E-изомеры, синтезированных в результате реакции сольволиза дихлордиазадиенов в метаноле. В исследовании представлена тщательная оценка этих производных с использованием таких программ, как SwissADME для физико-химических параметров, ProTox II для анализа токсичности и PassOnline для прогнозирования биологической активности. Среди изученных соединений производные 5 (Z-изомер) и 6 (E-изомер) показали значительную ингибирующую активность в отношении тауриндегидрогеназы с прогнозируемым значением активности (Pa) 0,694, что указывает на высокий потенциал для дальнейшей разработки. Более того, оценки токсичности показывают, что эти соединения, скорее всего, безопасны и вряд ли вызовут проблемы с печенью или раком. Согласно фармакокинетическим данным, эти производные хорошо абсорбируются и, вероятно, преодолевают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что делает их перспективными кандидатами для лечения неврологических заболеваний. В заключение, результаты вычислительных исследований показывают, что производные 5 и 6 могут быть использованы в разработке лекарственных препаратов путем воздействия на тауриндегидрогеназу благодаря их высокой эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** *In silico*, PassOnline, SwissADME, Swiss TargetPrediction, ProTox-II, арилгидрозоны  $\alpha$ -кетоэфиров

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.134>

## ОПТИМАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ПРЕПАРИРОВАНИЯ ЗУБОВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ДОЛГОВЕЧНОСТИ ОККЛЮЗИОННЫХ ВИНИРОВ

Сафаралиев Ф.Р.<sup>1</sup>, Мусаев Э.Р.<sup>1</sup>, Гаджиев Дж.Г.<sup>1</sup>

### Резюме

Исследовались методы препарирования окклюзионных виниров для долговечности их использования, изготовленных с помощью компьютерных технологий (CAD/CAM) различными методами препарирования. Для этого проводилось механическое воздействие на зубы в условиях циклической нагрузки и численный анализ результатов исследования методом конечных элементов.

Исследование проводилось на базе учебно-клинической кафедры ортопедической стоматологии АМУ.

Были подготовлены 40 моляров: 20 из них препарировались обычным (шаферным) способом под виниры, другие 20 зубов – почти не препарировались – то есть минимально до обнажения дентина зуба.

Каждой группе зубов изготавливались виниры CAD/CAM способом, но с применением стоматологических материалов разного химического состава: 1) с низким уровнем упругости (композитный материал); 2) с высоким уровнем упругости (керамический материал). Фиксация производилась адгезивными материалами.

Образцы подвергали силе 50 Н в течении 1000.000 циклов с помощью жевательного стимулятора, после чего полученные образцы виниров проверяли на наличие повреждений (сколы, трещины). Наличие видимых изменений определялась как поломка реставрации.

При анализе данных использовался метод Каплана-Майера для оценки прочности реставраций и его долговечности.

Численный анализ методом конечных элементов (FEA) выполнялся с использованием программного обеспечения с открытым исходным кодом.

Сравнивалась прочность образцов с препарированием зубов под виниры и без него, то есть до обнажения дентина. Вероятность прочности окклюзионных керамических виниров составила: без препарирования – 60%; с препарированием – 40% без статистических значимых отклонений.

Композитные виниры продемонстрировали 95% прочности вне зависимости от метода препарирования.

В заключении отметим, что методы препарирования зубов под окклюзионные виниры остается спорным и в нашей работе не оказал существенного влияния на механическую стойкость окклюзионных виниров. Однако мы не снижаем значение методов препарирования зубов под обычные классические виниры. Поэтому при изготовлении окклюзионных виниров рекомендуется точное минимальное препарирование. Однако выбор материалов реставрации является ключевым фактором для её долговечности.

**Ключевые слова:** препарирование; виниры; нагрузка; керамика; композиты; дентин.



## Введение

Эпидемиологические исследования показывают увеличение случаев некариозных поражений в твердых тканях зубов. Известно, что количество дефектов, вызванных абразией, эрозией, клиновидных дефектов и т.д. увеличивается (1). Эти дефекты твердых тканей зубов часто затрагивают дентин, который приводит к стиранию зубов и нарушению окклюзии (прикуса) (2). Эти явления могут привести к изменениям межзубных контактов передних зубов, сколам эмали на режущих краях, цервикальным дефектам из-за компрессионных трещин от нагрузок, перегрузке периодонта с изменением положения или подвижности зубов (3). Реабилитация пациентов с данными дефектами требует увеличения вертикальной длины окклюзии в области жевательных зубов. Ранее это было возможно только путем ортопедического протезирования всех жевательных зубов коронками. Этот метод не только требует в некоторых случаях депульпации зубов, времени и очень болезненный, но и обходится довольно дороже. В последние годы широкое применение виниров рассматривается как альтернатива. Особенно это касается молодого поколения, зубы которых не затронуты кариесом в значительной степени, то

есть на начальных стадиях кариеса (5). Препарирование для окклюзионных виниров основано на аналогии с керамическими коронками и предполагает минимальную толщину, круговое или контактное препарирование (6). Минимальная толщина составляет 1,0 мм (для силиката лития) и 1,5 мм (для других материалов). Такие параметры требовались при использовании керамических реставраций на зубах (7).

**Клинические исследования** подтверждают долгосрочные благоприятные результаты для окклюзионных виниров из дисиликата лития. Также имеются краткосрочные исследования для изучения ультратонких гибридных керамических окклюзионных виниров (8). Однако за последние десятилетия механические свойства реставрационных материалов, а также материалы для адгезий ортопедических реставраций и качество используемых композитов значительно улучшились. Поэтому помимо керамических материалов, теперь доступны композитные материалы для непрямого восстановления окклюзионных поверхностей жевательных зубов (9).

Познавательное научное исследование авторов (10) показало, что окклюзионные виниры из дисиликата лития толщиной всего 0,5 мм способны выдерживать миллион циклов жевательной нагрузки без повреждений, что может обеспечивать их долговечность при использовании. Поэтому изучив литературу, мы предположили, что клинически возможно применить инвазивные методики препарирования с использованием современных

---

### Yazışma üçün əlaqə:

Сафаралиев Ф.Р.<sup>1</sup>, Мусаев Э.Р.<sup>1</sup>, Гаджиев Дж.Г.<sup>1</sup>

1. Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра ортопедической стоматологии, Баку, Азербайджан

E-mail: fsefereliyev@amu.edu.az

материалов.

Некоторые исследователи предлагают минимальную толщину для окклюзионных виниров из дисиликата лития в 0,7 мм. Ранее предлагалось препарирование контактной, жевательной или фронтальной поверхности зуба. Значительное обтачивание твердых тканей зуба (эмали и дентина) приводит к снижению прочности реставрируемого зуба (7). Препарирование под классическую коронку предполагает стачивание большей части эмали, обнажая при этом дентин зуба. Однако высокая прочность эмали, связанная с ее высоким модулем упругости, способствует стабилизации изготовленной и фиксированной на ней реставрации. С одной стороны изменения реставрации на эмали меньше, чем на дентине, однако с другой стороны адгезия между эмалью и реставрацией более прочная и долговечная, чем между дентином и реставрацией (11). Нас интересовал вопрос, как высокая механическая прочность современных материалов в сочетании с минимально инвазивными методами препарирования влияет на долговечность реставраций. В большинстве случаев существующая уже эрозивная потеря зубной ткани создает достаточно минимальную толщину для реставрации, а оставшаяся эмаль способствует отличной адгезии и механической стабильности. Это позволяет делать реставрацию тоньше без снижения их функциональности (12).

Для изготовления окклюзионных виниров доступны как керамические, так и композитные материалы (13). Поскольку они обладают совершенно разными механическими свойствами,

вероятность долговечности окклюзионных виниров под нагрузкой должна быть изучена для обоих типов материалов.

Метод конечных элементов (FEM) используется в стоматологии с 1970-х годов (14). Использование конечно-элементного моделирования позволяет проводить точные расчеты при различных нагрузках. Полученные результаты с помощью отображения соотношений в таблицах облегчают интерпретацию полученных данных. Поэтому в данном исследовании механические испытания дополняются анализом метода конечных результатов.

Целью данного исследования является определение каких из двух методов обтачивания зубов и применение двух различных по химическому составу и механическим свойствам стоматологических материалов при изготовлении окклюзионных виниров влияют на стойкость к механическим нагрузкам и на долговечность данных реставраций. Кроме того, нас интересовал вопрос, насколько сильно различаются материалы с разным модулем упругости, такие как керамика и композиты при изготовлении окклюзионных виниров.

### **Материалы и методы**

Для сравнения результатов мы изучили похожий метод исследования авторов (10). Окклюзионные виниры изготавливали методом компьютерного проектирования и производства (САД/САМ) на базе учебно-клинической кафедры ортопедической стоматологии АМУ. Тестируемые материалы предназначены для использования без дополнительной

термообработки. Для исследования были выбраны:

- **Celtra Duo** (Dentsply Sirona Inc., Делавер, США) – содержащая цирконий дисиликатная керамика;
- **Cera Smart** (GC Corporation, Токио, Япония) – композитный блок, обрабатываемый методом САД/САМ.

Мы использовали удаленные человеческие зубы, предоставленные стоматологической клиникой Азербайджанского Медицинского Университета. Все реставрации были изготовлены с использованием системы Ceres (Sirona Dental GmbH, Вальс, Австрия) толщиной 0,5 мм. Толщина материала виниров вручную регулировалась в программном обеспечении Ceres. Глубокие фиссуры зубов при этом не проектировались для обеспечения равномерности толщины материала реставраций.

Контроль толщины материалов проводился с помощью микрокомпьютерной томографии (Micro-CT) для обеспечения равномерности материала и показал диапазон отклонений 0,1 (15). Было изготовлено 20 образцов Celtra Duo и 20 образцов CeraSmart. В каждой группе 10 зубов препарировали классическим методом (шамферное препарирование), а другие 10 были подготовлены по минимально инвазивному методу или почти без препарирования. У всех зубов окклюзионный дентин был полностью обнажен с сохранением тонкого слоя эмали по краям, что имитировало наличие дефектов эрозии 3 степени (потеря эмали 50%) (16).

После изготовления (по технологии) САД/САМ все окклюзионные виниры были тщательно отполированы до блеска. Полировка производилась на низкой скорости (8000 об/мин)

алмазными полировочными головками. Окклюзионные виниры из материала Celtra Duo были подготовлены к адгезивной фиксации в соответствии с рекомендациями производителя. Реставрации очистили, высушили спиртом, затем на их внутреннюю поверхность наносили 5%-ную плавиковую кислоту (Vita Ceramic Etch, 5% фтористый водород, Ivoclar Vivadent GmbH, Элльваген, Германия) в течение 30 с и смывали водой. После сушки внутренние поверхности смазывали с помощью 3M ESPE Sil (Германия). Растворители испарялись в течении 5 минут при комнатной температуре.

Окклюзионные виниры из материала CeraSmart также готовили к адгезивной фиксации согласно инструкциям производителя. Виниры подвергали пескоструйной обработке оксидом алюминия (№230, Аслинг, Германия) с размером зерна 50 мкм при давлении 1,5 бара. Затем реставрации очищали и высушивали струей воздуха без содержания масел и спирта. Для обеспечения адгезионной связи на поверхность реставрации наносили Ceramic Primer II (GC Corporation, Токио, Япония). Растворители силана испарялись в течении 5 минут при комнатной температуре.

Зубы кондиционировали 37%-ным раствором фосфорной кислоты (Total Etch, Ivoclar Vivadent, Шаан, Лихтенштейн). Эмаль травили в течение 30 с, а дентин – 15 с. После промывки и сушки наносили систему Syntac Classic (Ivoclar Vivadent, Шаан, Лихтенштейн) согласно инструкции (Syntac Primer в течение 15 с, а затем Syntac Adhesive втирали 10 с, после чего наносили Heliobond, распределяли воздушной струей, но не

полимеризовали). Образцы фиксировали к подготовленным зубам с помощью двойного этапа отверждения используемого композита Variolink II (Ivoclar Vivadent, Шаан, Лихтенштейн). Лютинговый композит полимеризовали галогеновой лампой PolyLUX II (Kavo Dental GmbH, Биберах/Рис, Германия) с окклюзионной, мезиальной и дистальной сторон по 20 с каждую. После этого образцы прошли цикл термостойкости из 2000 циклов (время выдержки: 30 с при 550С и 30 с при 50С).

Все образцы были протестированы в жевательном симуляторе, который имитирует цикл жевательной нагрузки (Fatigue Simulator KS-VH10, Syndicad Ingenieurbüro, Мюнхен). Особенностью симулятора KS-VH10 является очень жесткая рама и точная настройка скорости опускания антагониста (10 мм/с), чтобы минимизировать сигнал при первоначальной окклюзионной нагрузке. Во время создания вертикального нагрузки и разгрузки на образцах, антагонист смещался горизонтально (на 0,5 мм). Это важный факт, так как керамика более чувствительна к растягивающим нагрузкам, чем к сжимающим. Камеры тестирования были заполнены дважды дистиллированной водой, а образцы подвергались одному миллиону циклов нагрузки силой 50Н. В качестве антагонистов использовали сферы из оксида алюминия (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) (Frialit Degussit, Мангейм, Германия). Эти высокоплотные сферы из оксида алюминия диаметром 5 мм отличались высокой твердостью, благодаря чему контактная поверхность антагониста практически не менялась в ходе эксперимента (17).

В качестве критерия негодности

реставрации обращали внимание на появление трещин на её поверхности.

После заданного числа циклов (10<sup>1</sup>, 10<sup>2</sup>, 10<sup>3</sup>, 10<sup>4</sup>, 10<sup>5</sup>, 2x10<sup>5</sup>, 3x10<sup>5</sup>, 4x10<sup>5</sup>, 5x10<sup>5</sup>, 6x10<sup>5</sup>, 7x10<sup>5</sup>, 8x10<sup>5</sup>, 9x10<sup>5</sup> и 10<sup>5</sup>) образцы проверяли на наличие трещин с помощью светодиодной лампы (LED-Lenser V12 с волоконно-оптической насадкой, Syndicad Ingenieurbüro, Мюнхен). Анализ прочности окклюзионных виниров из двух материалов (композита и керамики) проводили с использованием метода Каплана-Мейера (18). Оценку статистически значимых различий между группами (с помощью допустимых интервалов) осуществляли с использованием критерия лог-ранга (Log-rank test) (19).

Для визуализации распределения напряжений под нагрузкой при наличии и отсутствии классического препарирования для двух видов материалов использовали метод конечных элементов (FEA). Трехмерные данные образцов получали с помощью микрокомпьютерного томографа (µCT 40, Scanco, Bassersdorf, Швейцария; настройки: 70 кВ, 114 мкА, пространственное разрешение: 40x40x40 мкм). Для численного анализа методом конечных элементов требовалось как можно более автоматизировано и точно разделить различные материалы. Сегментацию проводили на основе рентгенографической плотности материалов.

Данные микрокомпьютерной томографии преобразовали с помощью бесплатной программы Fiji (20). Нанесенные слои материалов, соответствующие окклюзионным винирам, фиксирующему композиту, эмали и дентину, сегментировали в программе itk-snap

(21). На основе этих сегментированных данных с помощью бесплатных программ Iso2mesh и Octave (22), создавали тетраэдрическую сетку. Для анализа методом конечных элементов использовали другую бесплатную программу – z88 (Prof. Dr. – Ing. Frank Rieg. <https://z88.de/>) (23).

Чтобы смоделировать нагрузку, на центр окклюзионного винира прикладывали силу в 100Н. Нагрузку моделировали виртуальным антагонистом шаровидной формы. Используемым нами материалам были даны следующие механические свойства: модуль Юнга 95 ГПа для керамики CAD/CAM, 84,1 ГПа для эмали, 18,6 ГПа для дентина, 10 ГПа для композита CAD/CAM и 5,0 ГПа для фиксирующего композита. Коэффициент Пуассона был установлен равным 0,33. Последующая обработка результатов численного моделирования

выполнялась с помощью бесплатной программы Paraview (Sandia Corporation, Kitware Inc.) (24). Максимальное главное напряжение определяли для выявления возможных пиков напряжения и критических зон. Максимальные значения напряжений основаны на 0,999- квантиле распределения напряжений, чтобы получить физически достоверные результаты. Оценка максимального главного напряжения и предела прочности при растяжении позволяет прогнозировать вероятность разрушения.

### Результаты исследований

Результаты представлены в таблице 1. Ни разница между группами Celtra Duo ( $p=0,0816$ ), ни разница между группами CeraSmart ( $p=0,1$ ) не была статистически значимой.

**Таблица 1. Оценки Каплана-Мейера после одного миллиона циклов**

Способы подготовки зуба (препарирование)	Оценка Каплана Мейера	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Celtra Duo, без препарирования	60%	0,42	0,86
Celtra Duo, препарированный	40%	0,23	0,68
CeraSmart, без препарирования	95%	0,86	1,00
CeraSmart, препарированный	95%	0,86	1,00

За исключением одного повреждения на 100-м цикле, остальные случаи поломки реставраций происходили только после 100.000 циклов. Поскольку исследование автора (10) основано на том же методе, мы

сравнили результаты. Разница лучше всего иллюстрируется текстовым описанием. Результат оценки вероятности долговечности реставраций по Каплану-Мейеру после 1 миллиона циклов выглядит

так:

40% Celtra Duo (с препарированием)  
<50% IPS Empress CAD <60% Celtra Duo (без препарирования) <95% CeraSmart (с препарированием) = 95% CeraSmart (без препарирования) = 95% Lava Ultimate CAD/CAM <100% IPS e.max CAD.

Таким образом, эти результаты наглядно показывают влияние вида материала на прочность окклюзионных виниров. В то же время дизайн препарирования в проведенном эксперименте не является принципиально влияющим фактором на прочность реставрации. Наше предположение можно считать спорным и требует дальнейших исследований в полости рта.

#### **Результаты сравнения данных методом конечных элементов.**

Метод конечных элементов (МКЭ) применялся для упрощения обсуждаемых результатов эксперимента при создании циклической нагрузки. Результаты МКЭ подтверждают выводы эксперимента: окклюзионные силы вызывают локальные напряжения

непосредственно под реставрацией. Все данные приведены в таблице 2. Максимальные напряжения не сосредотачиваются по краям реставраций (см. Таблицу 2, максимальное значение в эмали – 12,7 Мпа). Основные пики напряжений реставраций расположены в области окклюзионного контакта. Напряжения не достигают границы препарирования из-за значительного расстояния. Поскольку методы препарирования не связана напрямую с возникающими окклюзионными напряжениями, методы препарирования в нашем эксперименте не оказал существенного влияния на стабильность реставрации. Однако мы не отрицаем необходимый факт точного краевого прилегания реставраций при изготовлении непосредственно в полости рта пациентов, учитывая ее биологическую среду. Данный эксперимент показал и влияние качества материала (композитов, керамики) на распределение напряжений, что вполне можно объяснить улучшением биосовместимости современных материалов к тканям зуба.

**Таблица 2. Количественная оценка сравнения результатов анализа препарирования и материалов методом конечных элементов (максимальные напряжения)**

	Шамферное препарирование  Керамика -дентин	Минимальное препарирование  Керамика -дентин	Без препарирования  Керамика -дентин
	Композит- эмаль	Композит- дентин	Композит- дентин
Эмаль Max (МПа)	3,8341	1,1610	1,0413

Дентин Мах (МПа)	1,0110	1,2719	1,0611
Фиксирующий композит Мах (МПа).	5,1729	1,0117	0,8816
Материал реставрации Мах (МПа)	7,7877	8,5479	5,2345

В случае реставрации из материала с высоким модулем упругости (керамика) напряжение в основном распределяется внутри самой реставрации (см. «керамика - дентин» в таблице 2). Если модуль упругости материала ниже (композит), часто напряжения перераспределяются на фиксирующий композит и прилегающие твердые ткани зуба (см. «композит-дентин» в таблице 2, где отмечены более высокие значения напряжения в фиксирующем композите). Если под реставрацией находится эмаль, из-за её высокого модуля упругости, напряжение концентрируется в самой эмали. Однако, если под реставрацией располагается дентин, напряжения распространяются глубже в структуру зуба.

Очевидно, что в области краевых участков реставрации напряжения возникают минимально. Однако, эксперимент вне полости рта не указывает важность значения границ и краевых участков реставраций, так как в биологической среде полости рта они находятся под комплексом многих воздействий (нагрузка, межзубные соотношения, микроподвижность и т.д.). В нашем эксперименте вся нагрузка сосредоточена непосредственно под антагонистом (особенно при больших дефектах или неправильном прикусе).

Если под реставрацией сохраняется эмаль, то различия напряжений в самом дентине невелики (10,1 МПа для обоих случаев). Однако, если остается только дентин, то при сравнении керамической и композитной реставраций заметно различие в характере распределения напряжений. В случае композитной реставрации напряжения распределяются между фиксирующим композитом и подлежащим дентином (табл. 2). При этом в керамике напряжения локализуются в основном в самой реставрации. Кроме того, максимальные значения напряжений в керамических реставрациях наблюдаются в группе «керамика - дентине». Поскольку в эксперименте использовались различные образцы, их абсолютные показатели оказались сопоставимы с результатами других групп, но при этом с подлежащим дентином наблюдались сравнительно чуть высокие значения.

Если в качестве опоры под реставрацией остается эмаль, максимальные напряжения в дентине снижаются. Двухсторонняя фиксация композита материалами с высоким модулем упругости (эмалью и керамикой) приводит к 2-5-кратному увеличению сжимающих напряжений в самом композите (51,7 и 29,8 МПа). Фиксирующий композит в данном случае компенсирует пиковые

напряжения и за счет своих вязкоупругих свойств может рассматриваться в качестве демпфирующего элемента.

В таблице 2 показаны возникшие различия. Для эмали, дентина, фиксирующего композита и двух реставрационных материалов по отдельности определялись максимальные главные напряжения. Показатели полученных данных с минимально препарированным (почти без) неправильно сравнивать друг с другом, так как они получены для разных образцов с различным геометрическим значением. Однако результаты, приведенные для классического препарирования, относятся к одной и той же модели, поэтому между собой они сопоставимы.

### Дискуссия

Основной целью данного исследования было выяснить, влияют ли виды препарирования на прочность ультратонких окклюзионных виниров, изготовленных методом CAD/CAM. Для этого были выбраны два часто используемых материала для CAD/CAM, которые преимущественно различаются по модулю упругости: композитный CAD/CAM-материал (CeraSmart) и дисиликат лития, усиленный диоксидом циркония. Эксперимент *in vitro* проводили по той же методике, что и в работе Неск, что позволило провести сравнение результатов (10). В ходе данного исследования применялась механическая нагрузка в течение одного миллиона циклов при максимальной силе.

Жевательный симулятор имитировал жевательные движения: на образец прикладывалась вертикальная нагрузка, под которой он смещался

горизонтально на 0,5 мм. Хотя такая модель не полностью воспроизводит сложные физиологические движения при жевании, мы постарались воссоздать близкие условия в эксперименте.

Подобный подход позволяет достоверно прогнозировать поведение реставраций *in vivo* (25). Один миллион циклов соответствует приблизительно 4-5 годам эксплуатации. Эксперимент длился в течение одного года. Поскольку сила жевательного давления варьирует у разных людей, была выбрана усредненная величина 50Н, которая также используется в других исследованиях (25,26). В реальности жевательная нагрузка может составлять от 10 до 120Н. При патологических состояниях, например, при бруксизме, напряжение может достигать 800Н и более (26).

Образцы фиксировались в держателе жестко с помощью композита, без использования демпфирующего материала. Таким образом, физиологическое перемещение зубов за счет периодонта не воспроизводилось (27). Отсутствие эластичного прокладочного материала под виниры может увеличивать погрешность, однако в клинических условиях фактическая нагрузка будет несколько мягче.

С точки зрения материаловедения, препарирование под винир напоминает «шар-на кольцо», то есть реставрация опирается по кругу на жесткую эмаль, а центральная часть реставрации опирается на дентин с более низким модулем упругости. Клинически это худший вариант для хрупких материалов. Никакие травматические изменения искусственно не создавались, чтобы избежать заранее

заданных точек инициации трещин. Средняя толщина окклюзионных виниров составляла 0,5 мм; по данным микрокомпьютерной томографии (Micro-CT), возможное отклонение составляло 0,1 мм.

Аккуратная полировка имеет решающее значение для предотвращения распространения трещин в реставрационном материале. В данной работе все виниры были тщательно отполированы. Завершающая обработка и полировка зависят от навыков пациентов и подвержены ошибкам, однако именно такой пользовательский фактор характерен для клинической практики, а значит, подобная вариативность отражает реальные условия и является преимуществом для *in vitro*-исследования (28).

Образцы постоянно находились в камерах, заполненных дистиллированной водой, чтобы предотвратить высыхание зубов и приблизить условия эксперимента к биологически смачиваемой слюной ротовой полости. Вода при этом оказывает коррозионное воздействие на материал реставрации и адгезию, что в итоге снижает ее износостойкость.

**Гидролиз** – это процесс, который с течением времени ухудшает механические свойства керамики. Этот процесс начинает появляться с поверхности материала и во многом связан с циклическими нагрузками. Образование микровыемок и воздействие воды на микротрещины повышают давление в зоне трещин и усиливают их распространение, способствуя коррозионному разрушению (29).

В реальных условиях полости рта реставрации подвергаются перепадам

температур в диапазоне от около 0 до 800С. Такие температурные изменения влияют на прочность адгезионной связи (39). В литературе нет единого мнения о масштабах данного влияния, однако поскольку у реставраций на основе диоксида циркония иногда наблюдается внезапная потеря адгезии после термоциклирования, включение таких температурных циклов в протокол искусственной изношенности считается оправданным (30).

При контакте жесткого тела с криволинейной поверхностью и линейно-упругим материалом последний деформируется, образуя плоскую контактную зону между жестким антагонистом и эластичной реставрацией. Под контактной поверхностью двух объектов формируется эллиптическая кривая напряжений – так называемые напряжения Герца. Их величина зависит: от прикладываемой силы, радиуса кривизны взаимодействующих тел, коэффициента Пуассона и модуля упругости материалов. Для наглядного объяснения и понимания полученных результатов в данном исследовании применяли метод конечных элементов. Определить критерий поломки для реставрации можно по-разному. Трещина представляет собой расслоение материала по линии, а «bulk fracture» — это частичное разрушение материала реставрации. Появление трещины не имеет серьезных клинических последствий, поэтому в данном исследовании визуально обнаруживаемая трещина была принята за строгий критерий отказа. В реальной практике небольшие единичные или множественные микротрещины в реставрации могут считаться клинически приемлемыми и

функциональными. Тем не менее, наличие трещин влияет на характер разрушения и может привести к полному разрушению. Необходимо проводить наблюдения за созданной реставрацией до тех пор, пока не произошло разрушение материала. С другой стороны, объёмные сколы делают замену реставрации неизбежной. В данном исследовании мы принимали во внимание даже небольшую видимую трещину в качестве критерия поломки реставрации, чтобы учитывать дальнейшие возможные риски и предложить клинические рекомендации для дальнейшего длительного пользования реставрации пациентом. Наши результаты показывают, что между препарированием (шамферным) и отсутствием препарирования не наблюдалось никакой разницы в прочности реставрации. Мы согласны с авторами, которые исследовали влияние материала реставрации и дизайна препарирования на долговечность виниров (30). В нашем исследовании выбор материала также стал решающим фактором, влияющим на долговечность виниров. В то время как композитные реставрации из CeraSmart показали отличные результаты (95%) под циклической нагрузкой, вероятность прочности Celtra Duo без термообработки после фрезерования оказалась низкой для клинических случаев – 40% и 60% при эксперименте с одним миллионом циклов. Авторы показали, что термообработка способна увеличить прочность на излом у Celta Duo в 2,5 раза (31). Они предположили, что термообработка «сглаживает» вершины трещин, возникающих в процессе изготовления

реставраций (31). Если эта гипотеза верна, то важный аргумент в пользу Celtra Duo то, что отпадает надобность в дополнительной термообработке материала и помогает сокращать время для быстрого изготовления в CAD/CAM-процессе.

Хорошие результаты композитных реставраций можно объяснить их вязкоупругими свойствами. По сравнению с керамикой, композитные материалы могут пластически деформироваться под воздействием сжимающих и растягивающих нагрузок, «поглощая» энергию деформации, которая в керамике привела бы к росту трещин. Несмотря на более низкие твердость и модуль упругости, у CeraSmart отмечается высокая прочность на излом.

Heck и соавт. протестировали три различных материала, снижая толщину реставраций до 0,3-0,5 мм (10). В исследовании использовались IPS Empress CAD, IPS e.max CAD и Lava Ultimate; при этом применялся только вариант без препарирования. Под нагрузкой 50 Н и после одного миллиона циклов прочность составила 50% для IPS Empress CAD, 95% для Lava Ultimate и 100% для IPS e.max CAD. Показатели прочности у IPS Empress CAD и Lava Ultimate соответствуют нашим данным для Celtra Duo и CeraSmart. Кроме того, Heck и соавт. протестировали образцы IPS e.max CAD во второй серии эксперимента: один миллион циклов нагрузки при 100 Н (10).

Эти результаты показывают, что толщина 0,3-0,5 мм достаточная для очень высокой вероятности выживаемости при правильном выборе материала. Хотя IPS Empress с 1990-х годов успешно используется для

инлеев без серьезного риска крупных сколов, она, как и Celta Duo, не подходит для изготовления тонких окклюзионных виниров. Согласно результатам лабораторных исследований, только IPS e.max CAD и все исследованные композитные материалы подходят для изготовления ультратонких окклюзионных виниров.

Визуализация сжимающих напряжений в модели конечных элементов соединяет как видимые, так и численные выводы механического эксперимента.

Напряжения сосредотачиваются под зоной контакта и не достигают края препарирования. Такая ситуация сохраняется до тех пор, пока окклюзионные, то есть контактные точки находятся удаленно от края реставраций. Это факт соответствует традиционной рекомендации располагать их на расстоянии более 1 мм от границы реставрации.

При анализе данных микрокомпьютерной томографии образцов, предназначенных для расчётов методом конечных элементов, выявилась ещё одна причина возможного разрушения реставрации. Несмотря на тщательное нанесение фиксирующего композита и идеальные условия, под реставрацией образовались пузырьки воздуха. Эти пузырьки при адгезивной фиксации приводят к увеличению изгиба реставрации, что ускоряет распространение трещин. Анализ методом конечных элементов подтверждает эту проблему. Воздушный пузырёк создает зону, где нет адгезии на внутренней поверхности керамики, что вызывает неблагоприятные растягивающие нагрузки и рост трещин.

Модель конечных элементов была создана на основе реального трёхмерного скана образца, поэтому воздушные пузырьки и вариации толщины учитывались и в расчётной модели. Для проведения анализа использовались тетраэдры меньшего размера, чтобы более точно отобразить распределение напряжений в зоне дефектов, что в отличие от идеальных CAD-моделей позволяет приблизиться к реальной клинической ситуации.

### **Заключение**

Поскольку оба метода препарирования (шамферное и отсутствие препарирования) не различаются в эксперименте по вероятности прочности ни в случае керамического материала с высоким модулем упругости, ни при использовании композита с относительно низким модулем упругости, можно заключить, что вида препарирования приемлемы в биологической среде полости рта. Однако в экспериментальных условиях лучшее качество изготовления окклюзионных виниров показал минимальное препарирование с максимальным сохранением эмали зубов. Прочность реставрации больше зависит от выбранного материала. В данном случае это применение композитов последнего поколения. Иными словами, решение о классическом препарировании должно приниматься исключительно на основании клинических показаний, а не из-за требований к прочности. При этом для керамических окклюзионных виниров вероятность выживаемости при препарировании оказалась даже ниже, чем без него. Хотя абсолютная

разница слишком мала, чтобы быть статистически значимой на уровне 5%, данное наблюдение можно рассматривать как дополнительный аргумент в пользу минимализации препарирования (где это возможно) для максимального сохранения структуры зуба. В настоящее время необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы подтвердить надёжность такого минимально инвазивного подхода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Meyer-Lückel H., Paris S., Ekstrand KR. Epidemiologie der Karies und nicht kariöser Zahnhartsubstanzdefekte [Epidemiology of caries and noncarious dental hard tissue defects]. In: Schiffner U, Editor. Karies, Wissenschaft und Klinische Praxis, Stuttgart: Thieme; 2012, pp. 130-145.
2. B Gillings, M Buonocore. Thickness of enamel at the base of pits and fissures in human molars and bicuspids. *J.Dent Res*, 40(1961), pp. 119-133
3. M Braem, P Lambrechts, G Vanherle. Stress-induced cervical lesions. *J. Prosthet Dent*, 1992, 67, pp. 718-722
4. K.A. Turner, D.M. Missirlian. Restoration of the extremely worn dentition. *J Prosthet Dent*, 1984, 54, pp. 467-474
5. P. Magne, K. Stanley, L.H. Schlichting. Modeling of ultrathin occlusal veneers. *Dent Mater*, 2012, 28, pp. 777-782
6. H.W. Oppice. A resume of ideas on porcelain jacket crown preparations. *J Am Dent Assoc*, 1934, 21:1030-1039
7. M. Kern, V.P. Thompson, F Beuer, D Edelhoff, R Frankenberger, RJ Kohal, KH Kunzelmann, et al. All-ceramics at a glance (3rd edition). Society for Dental Ceramics, Ettlingen, 2017. 8. A. Della Bona, P.H. Corazza, Y. Zhang. Characterization of a polymer-infiltrated ceramic network material. *Dental materials*, 2014, 30: 564-569
8. D. Edelhoff, J.F. Güth, K. Erdelt, O Brix, A Liebermann. Clinical performance of occlusal onlays made of lithium disilicate ceramic in patients with severe tooth wear up to 11 years. *Dent Mater*, 2019, p. 35
9. K. Heck, H. Paterno, A. Lederer, F. Litzemberger, R. Hickel. Fatigue resistance of ultrathin CAD/CAM ceramic and nanoceramic composite occlusal veneers. *Dent Mater*, 2019, 35, pp. 1370-1377
10. D Morin, R DeLong, W.H. Douglas. Cusp reinforcement by the acid-etch technique. *J Dent Res*, 1984, 63:1075-1078
11. RL Bowen, EN Cobb. A method for bonding to dentin and enamel. *J Am Dent Assoc*, 1983, 107:734-736.
12. A Attia, KM Abdelaziz, S Freitag, M Kern. Fracture load of composite resin and feldspathic all ceramic CAD/CAM crowns. *J Prosthet Dent*, 2006, 95:117-123.
13. DL Morin, M Cross, VR Voller, WH Douglas, R DeLong. Biophysical stress analysis of restored teeth: modelling and analysis. *Dent Mater*, 1988, 4:77-84
14. R Dougherty, KH Kunzelmann. Computing local thickness of 3D structures with Image. *J Microsc Micro*, 2007, p.13
15. D Bartlett, C Ganss, A Lussi. Basic Erosive Wear Examination (BEWE): a new scoring

17. system for scientific and clinical needs. *Clinic Oral Invest*, 2008, 12:S65-S68
18. Von Köckritz AK. Der Einfluss verschiedener Politurverfahren auf das Verschleißverhalten von indirekten Restaurationsmaterialien [The influence of different polishing procedures on the wear behavior of indirect restorative materials]. LMU München: Ludwig-Maximilians-Universität München, 2014.
19. EL Kaplan, P Meier. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 1958, 53:457-481
20. N Mantel. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, 1966, 50:163-170
21. J Schindelin, I Arganda-Carreras, E Frise, V Kaynig, M Longair, T Pietzsch, et al. Fiji: an open source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*, 2012, 9:676-682
22. P.A. Yushkevich, J. Piven, H.C. Hazlett, R.G. Smith, S.Ho, J.C. Gee, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 2006, 31:1116-1128
23. Qianqian F, Boas D.A. Tetrahedral mesh generation from volumetric binary and grayscale images. In: 2009 IEEE International symposium on biomedical imaging: from nano to macro, Boston, MA, USA: IEEE, 2009:1142-1145
24. JW Eaton, D Bateman, S Hauberg. GNU Octave Manual Version 3 (third ed.). Network Theory Ltd, United Kingdom, 2008.
25. J Ahrens, B Geveci, C Law. Paraview: An end-user tool for large data visualization. *Vis Handb*, 2005, 717:717-731
26. R. DeLong, W.H. Douglas. Development of an artificial oral environment for the testing of dental restoratives: bi-axial force and movement control. *J Dent Res*, 1983, 62:32-36
27. M. Steiner, M.E. Mitsias, K. Ludwig, M. Kern. In vitro evaluation of a mechanical testing chewing simulator. *Dent Mater*, 2009, 25:494-499
28. G.J. Parfitt. Measurement of the physiological mobility of individual teeth in an axial direction. *J Dent Res*, 1960, 39:608-618
29. U. Lohbauer, F.A. Müller, A. Petschelt . Influence of surface roughness on mechanical strength of resin composite versus glass ceramic materials. *Dent Mater*, 2008, 24:250-256
30. H.Salmang, H.Einführung Scholze. *Keramik [Introduction, Ceramics]*. Springer Berlin Heidelberg, 1982.
31. J.O. Clausen, M. Abou Tara, M. Kern. Dynamic fatigue and fracture resistance of non-retentive all-ceramic full-coverage molar restorations. Influence of ceramic material and preparation design. *Dent Mater*, 2010, 26:533-538
32. R. Badawy, O. El-Mowafy, L.E. Tam. Fracture toughness of chairside CAD/CAM materials— Alternative loading approach for compact tension test. *Dent Mater*, 2016, 32:847-852.

## FEATURES OF OCCLUSAL VENEERS PREPARATION TO INCREASE DURABILITY

Safaraliev F.R.<sup>1</sup>, Musaev E.R.<sup>1</sup>, Gadjiev J.G.<sup>1</sup>

1. Azerbaijan Medical University, Department of orthopedic dentistry

E-mail: [fsefereliyev@amu.edu.az](mailto:fsefereliyev@amu.edu.az)

### Abstract

The strength of ultra-thin occlusal veneers, manufactured by the CAD/CAM method with different preparation methods was investigated.

For this purpose, mechanical action under cyclic loading conditions and numerical analysis using the finite element method were carried out (FEA).

The study was conducted at the Clinical Dentistry Department of Orthopedic Dentistry at AMU.

40 teeth were prepared: 20 – classical preparation for veneers, the other 20 teeth were barely prepared until the dentin was exposed.

Each group had veneers made using the CAD/CAM method, but with different materials: 1) low-elasticity (composite material); 2) high-elasticity (ceramic material). Fixation was performed using adhesive method. The samples were subjected to a force of 50 N for several 1.000.000 cycles using a chewing stimulator. They were then examined for damage. The presence of a visible crack was defined as a failure of the restoration.

The Kaplan-Meier method was used to estimate the strength of the data in the analysis. The finitem element numerical analysis was performed using open-source software. The strength of samples with and without preparation was compared. The probability of

strength of occlusal veneers without preparation is 60%; with preparation – 40%, without statistically significant values.

Composite veneers demonstrated 95% strength regardless of the preparation method. In conclusion, we note that the preparation method did not affect the mechanical stability of the veneers. Therefore, minimal preparation is recommended. However, the restoration material is an important factor for its durability.

**Keywords:** preparation; veneer; loading; ceramics; composites; dentin.

## OKKLÜZİAL VINİRLƏRİN DAYANIQLILIĞINI QORUMAQ ÜÇÜN OPTİMAL DİŞ YONMA METODLARI

Səfərəliyev F.R.<sup>1</sup>, Musayev E.R.<sup>1</sup>, Hacıyev C.G.<sup>1</sup>

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, ortopedik stomatologiya kafedrası, Bakı

E-mail: [fsefereliyev@amu.edu.az](mailto:fsefereliyev@amu.edu.az)

### Xülasə

Müxtəlif yonulma üsulları ilə kompüter dəstəklı dizayn və kompüter dəstəklı istehsal (CAD/CAM) ilə istehsal olunan ultra nazik okklüzial vinirlərin möhkəmliyi tədqiq edilmişdir. Bu məqsədlə, tsiklik yükləmə şəraitində diş modelləri üzərində mexaniki təsir, eləcə də sonlu element metodundan istifadə edərək ədədi analiz aparılmışdır.

Tədqiqat ATU-nun Ortopedik Stomatologiyanın tədris-klinik bazasında aparılmışdır. 40 molyar diş hazırlanmışdır: onlardan 20-si vinirlər üçün adi (şafər) üsulla yonulmuş, digər 20 diş isə demək olar

ki, yonulmamış, yeni dentin açılmasına qədər minimal yonma aparılmışdır. Hər bir diş qrupu üçün vinirlər CAD/CAM texnologiyasından istifadə olunmaqla, lakin müxtəlif kimyəvi tərkibə malik diş materiallarından hazırlanmışdır: 1) aşağı elastiklikli (kompozit); 2) yüksək elastiklikli (keramika) materiallardan. Vinirlərin fiksasiyası yapışqan üsulla aparılmışdır. Nümunələr çeynəmə stimulyatorundan istifadə olunmaqla 1 000 000 dövr (siki) ərzində 50 N qüvvəyə məruz qalmışdır. Daha sonra əldə edilən kaplama nümunələri zədələnmələr (qırıqlar, çatlar) baxımından müayinə edilmişdir. Görünən dəyişikliklər bərpanın uğursuzluğu kimi qiymətləndirilmişdir.

Restorasiyaların möhkəmliyini və dayanıqlılığını qiymətləndirmək üçün məlumatların təhlilində Kaplan-Meier metodundan istifadə edilmişdir.

Sonlu element analizi (FEA) açıq mənbəli proqram təminatından istifadə etməklə aparılmışdır.

Vinirlər üçün yonulmuş və yonulmamış dişlərin, yeni dentinin açılmasından əvvəlki vəziyyətdə olan nümunələrin möhkəmliyi müqayisə edilmişdir. Okklyuzion keramik vinirlərin möhkəmliyi belə olmuşdur: yonulmayan dişlərdə – 60%; yonulmuş dişlərdə – 40%; statistik baxımdan əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilməmişdir. Kompozit vinirlər yonma metodundan asılı olmayaraq 95% möhkəmlik və dayanıqlılıq nümayiş etdirmişdir.

Nəticə olaraq qeyd edək ki, okklyuzion vinirlər üçün dişlərin yonulma metodları mübahisəli məsələ olaraq qalır və apardığımız işdə okklyuzion vinirlərin mexaniki dayanıqlılığına əhəmiyyətli təsir göstərməmişdir. Lakin, standart vinirlər üçün minimal diş yonulmasının əhəmiyyətini azaltmırıq. Buna görə də okklyuzion vinirlərin hazırlanmasında minimal yonulma tövsiyə olunur. Eyni zamanda, bərpa materialının seçimi onun uzunömürlü olmasında əsas amildir.

**Açar sözlər:** preparasiya; vinirlər; yüklənmə; keramika; komp ozitlər; dentin

DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v6i1y20026.133>

## RAPID REGRESSION OF LIVER ELASTOGRAPHY PARAMETERS DURING INTRAVENOUS MSC-EXOSOME THERAPY IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C AND NON-CELIAC GLUTEN INTOLERANCE: A CASE REPORT

Orujov Z.V.<sup>1</sup>

### Abstract

Acute deterioration in the course of chronic liver diseases may be associated with systemic inflammation, decompensation, and a high risk of adverse outcomes, requiring a comprehensive diagnostic and therapeutic approach [8,9]. Liver fibrosis remains a key predictor of complications and mortality, while the literature emphasizes the absence of FDA-approved pharmacologic agents that directly reverse liver fibrosis, except for liver transplantation in end-stage disease [1]. In this context, mesenchymal-derived exosomes/extracellular vesicles (EVs) are considered a potential antifibrotic and anti-inflammatory approach in experimental models, and early data on the tolerability of EV/exosome interventions are accumulating in preclinical and early clinical studies [2-7]. We present a case of a female patient born in 1973 with chronic hepatitis C, non-celiac gluten intolerance, and longstanding iron deficiency anemia, who at first presentation had ascites on ultrasound, hypoalbuminemia, and biochemical signs of active hepatic inflammation with extrahepatic causes of ascites excluded. During standard antiviral therapy with sofosbuvir/velpatasvir (12 weeks) [10] and a parallel course of intravenous MSC-exosome infusions (outpatient setting, 5 billion/ml, diluted in 200 ml 0.9% NaCl, intravenous drip), liver stiffness by elastography first increased and then showed sustained decline to values interpreted clinically as regression to F0, together with clinical recovery, absence of complaints by 23.01.2026, and resolution of psychiatric symptoms (baseline HADS 14/5, later no psychiatric symptoms reported). This observation is hypothesis-generating and does not prove treatment efficacy; however, the magnitude and speed of changes warrant attention and support the need for broader controlled clinical trials of EV/exosome-based approaches [2-7].

**Keywords:** Exosomes; extracellular vesicles; liver fibrosis; liver elastography; chronic hepatitis C; sofosbuvir/velpatasvir; case report.

### INTRODUCTION

Liver fibrosis represents a common final pathway of chronic hepatic injury and is a major determinant of decompensation risk and mortality. The literature emphasizes that there are no FDA-approved drugs that directly “treat liver fibrosis,” with liver

transplantation being the only established option for end-stage disease [1]. Current strategies therefore rely primarily on removal of the underlying cause, such as eradication of HCV, and reduction of inflammatory activity. In parallel, cell-based and cell-free regenerative approaches are



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

actively investigated, including mesenchymal stromal cell-derived exosomes/EVs, because experimental models demonstrate their impact on key mechanisms of inflammation and fibrogenesis, while an initial body of tolerability data for EV/exosome interventions is emerging [2-7]. The present case report describes a patient with chronic hepatitis C and clinical signs of decompensation at presentation, in whom a pronounced improvement in elastography parameters and clinical status was observed during standard antiviral therapy combined with a series of MSC-exosome infusions.

### **Clinical Rationale (Literature Context)**

Preclinical studies indicate that mesenchymal-derived exosomes/EVs may exert antifibrotic effects through several complementary mechanisms. In liver fibrosis models, exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells were associated with reduced expression of TGF- $\beta$ 1, Smad2, and epithelial-mesenchymal transition markers, targeting central fibrogenic signaling pathways [2]. In a rat NASH/fibrosis model, extracellular vesicles from amnion-derived mesenchymal stem cells were associated with reduced biochemical markers of liver injury (ALT/AST), decreased proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6), reduced expression of fibrogenic genes, decreased collagen deposition, and lower  $\alpha$ -SMA expression, consistent with simultaneous modulation of inflammation and hepatic stellate cell activity [7]. In addition, a 2023 study reported that

exosomes from adipose mesenchymal stem cells ameliorated hepatic fibrosis by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR pathway and remodeling choline metabolism, suggesting effects on proliferative, metabolic, and signaling nodes involved in fibrogenesis [3]. Together, these data provide biological plausibility for the hypothesis that exosomes/EVs may influence fibrosis dynamics and hepatic inflammatory activity. Safety and tolerability are also critical considerations. A preclinical safety evaluation of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cells reported no significant adverse effects on liver or renal function in studied models and concluded that intravenous exosome administration was tolerable under the tested conditions [6]. Early clinical studies in other fields reported tolerability of EV/exosome-based interventions, including a phase 1 randomized placebo-controlled trial of engineered extracellular vesicles (ILB-202) showing no serious or dose-limiting toxicities and stable laboratory and vital parameters [1], and a first-in-human phase I study of intrathecal human umbilical cord MSC-derived exosomes reporting safety and tolerability without early or late adverse events [4]. In addition, although involving cells rather than exosomes, the first-in-human PASSIoN study of intranasal MSC administration after perinatal stroke reported no serious adverse events and explicitly emphasized the need for further placebo-controlled efficacy trials, which is conceptually aligned with the developmental stage of EV/exosome therapies [5]. These data do not prove efficacy in liver fibrosis but support biological and clinical plausibility and justify further structured investigation.

---

#### **Yazışma üçün əlaqə:**

Orujov Z.V.<sup>1</sup>

1. Medical center Biosis, Baku, Azerbaijan

E-mail: dr.zaur.orujov@gmail.com

**CASE DESCRIPTION**

A female patient born in 1973 first presented on 21.06.2024. At baseline evaluation, ascites was detected on ultrasound, together with hypoalbuminemia and a biochemical pattern of active hepatic inflammation; extrahepatic causes of ascites were excluded. The patient was found to have gluten intolerance without celiac disease, as specific celiac markers were negative, and had a lifelong history of iron deficiency anemia under hematologic follow-up. Baseline HADS score was 14/5; later, the patient reported complete resolution of psychiatric symptoms. Liver elastography values (kPa) over time were: 25.06.2024 — 9.34; 03.10.2024 — 10.04; 16.11.2024 — 10.3; 23.05.2025 — 8.4; 19.07.2025 — 7.9; 17.01.2026 — 6.8. At the last visit on 23.01.2026, the patient reported no complaints, and the diagnosis of liver fibrosis was considered resolved in the clinical assessment.

**Interventions**

Etiotropic antiviral therapy for HCV consisted of sofosbuvir/velpatasvir 400/100, started on 05.07.2024 and completed on 27.09.2024. This regimen and 12-week duration are consistent with published clinical practice guidelines for HCV management, which report high rates of sustained virologic response with a 12-week sofosbuvir/velpatasvir course [10]. HCV PCR was negative at 3 months after treatment completion (11.01.2025) and again at 6 months (13.03.2025), consistent with sustained virologic response.

MSC-exosomes were administered intravenously in an outpatient setting, by drip infusion, at a concentration of 5 billion exosomes per ml, diluted in 200 ml of 0.9% NaCl. Dates of MSC-exosome administration were: 05.07.2024; 02.08.2024; 31.08.2024; 05.10.2024; 19.10.2024; 02.11.2024; 16.11.2024; 31.05.2025; 14.06.2025; 28.06.2025; 15.07.2025; 16.08.2025; 18.09.2025. It was specifically noted in the clinical interpretation that fibrosis indicators initially progressed rapidly and that the MSC-exosome effect appeared delayed, followed by a marked decline in liver stiffness values.

**Outcomes and Dynamics**

The course was characterized by an initial increase in liver stiffness followed by a sustained decrease. Elastography values rose from 9.34 kPa (25.06.2024) to 10.3 kPa (16.11.2024), then decreased to 8.4 kPa (23.05.2025), 7.9 kPa (19.07.2025), and 6.8 kPa (17.01.2026). Clinically, symptoms regressed, and by 23.01.2026 the patient reported no complaints; the diagnosis of liver fibrosis was considered removed in the clinical summary. Virologic response to antiviral therapy was sustained, with negative PCR results at both follow-up time points, confirming HCV eradication as a major etiologic factor likely influencing inflammation and fibrosis dynamics. Baseline anxiety/depressive burden by HADS (14/5) resolved according to patient report.

**Table 1**

Date	Event/Parameter	Value/Comment
21.06.2024	First presentation	Ascites on ultrasound; hypoalbuminemia; active hepatic inflammation; extrahepatic causes excluded
25.06.2024	Elastography	9.34 kPa

Date	Event/Parameter	Value/Comment
05.07.2024	MSC-exosomes + start antiviral therapy	MSC-exosomes IV drip, 5 billion/ml in 200 ml 0.9% NaCl; start sofosbuvir/velpatasvir
02.08.2024	MSC-exosomes	Infusion
31.08.2024	MSC-exosomes	Infusion
27.09.2024	End antiviral therapy	End of 12-week course
03.10.2024	Elastography	10.04 kPa
05.10.2024	MSC-exosomes	Infusion
19.10.2024	MSC-exosomes	Infusion
02.11.2024	MSC-exosomes	Infusion
16.11.2024	Elastography + MSC-exosomes	10.3 kPa; infusion
11.01.2025	HCV PCR	Negative (3 months post-therapy)
13.03.2025	HCV PCR	Negative (6 months post-therapy), SVR
23.05.2025	Elastography	8.4 kPa
31.05.2025	MSC-exosomes	Infusion
14.06.2025	MSC-exosomes	Infusion
28.06.2025	MSC-exosomes	Infusion
19.07.2025	Elastography	7.9 kPa
15.07.2025	MSC-exosomes	Infusion
16.08.2025	MSC-exosomes	Infusion
18.09.2025	MSC-exosomes	Infusion
17.01.2026	Elastography	6.8 kPa
23.01.2026	Final visit	No complaints; fibrosis diagnosis removed

## DISCUSSION

In this case, against a background of standard HCV antiviral therapy and repeated MSC-exosome infusions, an unusually pronounced and relatively rapid improvement in liver stiffness by elastography was observed after an initial phase of worsening. This pattern can formally be explained by multiple overlapping influences, including eradication of the etiologic factor (HCV with confirmed SVR), reduction of hepatic inflammatory activity, and a possible additional anti-inflammatory and antifibrotic contribution from EV/exosome therapy.

Biological plausibility for the latter is supported by experimental data showing that mesenchymal-derived exosomes reduce key mediators of fibrogenesis, including TGF- $\beta$ /Smad signaling and EMT markers [2], reduce inflammatory cytokines and fibrosis markers with decreased collagen and  $\alpha$ -SMA [7], and may act via PI3K/Akt/mTOR and choline metabolism pathways as mechanistic nodes relevant to fibrosis modulation [3]. With respect to tolerability, provided sources include preclinical safety data for intravenous MSC-exosomes [6] and early clinical EV/exosome studies in other indications

showing acceptable safety profiles without serious or dose-limiting toxicity [1,4], supporting the conceptual feasibility of further clinical development, although not establishing indication-specific safety or efficacy for liver fibrosis.

The limitations of this report are substantial and must be stated explicitly. By design, a case report cannot establish causality because it lacks randomization, controls, blinding, and standardized independent outcome verification. In this specific case, numerical laboratory data and their dynamics are not available, preventing quantitative linkage between elastography changes and biochemical liver function or inflammatory activity; technical elastography parameters are not provided; no histologic verification is available; and no standardized liver severity scores are reported. Concomitant etiologic antiviral therapy is a major confounder, since elimination of chronic viral inflammation itself can lead to improvement in liver parameters and fibrosis dynamics, and the relative contribution of standard therapy versus experimental MSC-exosome therapy cannot be separated in a single observation [10]. Nevertheless, the magnitude and tempo of stiffness changes, together with the described delayed-then-marked response pattern, draw attention and, without proving anything, justify further methodologically rigorous, larger-scale clinical trials of EV/exosome-based approaches in liver disease, especially given the mechanistic and tolerability signals reported in the cited sources [1-7,10].

## CONCLUSION

This anonymized case report describes a female patient born in 1973 with chronic hepatitis C, non-celiac gluten intolerance, and signs of decompensation at presentation, in whom sustained

improvement in liver elastography parameters and clinical status was observed during sofosbuvir/velpatasvir therapy with confirmed SVR and a parallel course of intravenous MSC-exosome infusions. The observation does not prove efficacy of MSC-exosome therapy; however, in the context of experimental antifibrotic mechanisms, including PI3K/Akt/mTOR and TGF- $\beta$ /Smad-related pathways, and early tolerability data for EV/exosome interventions, it supports the rationale for further controlled clinical studies [1-7,10].

## REFERENCES

1. Hyun S, Choi H, Sub Y, et al. Safety and Anti-Inflammatory Effects of Engineered Extracellular Vesicles (ILB-202) for NF- $\kappa$ B Inhibition: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 1 Trial. *J Extracell Vesicles*. 2025;14(9):e70141. doi:10.1002/jev2.70141.
2. Li T, Yan Y, Wang B, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev*. 2013;22(6):845-854. doi:10.1089/scd.2012.0395.
3. Zhang Z, Shang J, Yang Q, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells ameliorate hepatic fibrosis by inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway and remodeling choline metabolism. *J Nanobiotechnology*. 2023;21:29. doi:10.1186/s12951-023-01788-4.
4. Akhlaghasand M, Tavanaei R, Hosseinpoor M, et al. Safety and potential effects of intrathecal injection of allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes in complete subacute spinal

- cord injury: a first-in-human, single-arm, open-label, phase I clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15:264. doi:10.1186/s13287-024-03868-0.
5. Baak LM, Wagenaar N, van der Aa NE, et al. Feasibility and safety of intranasally administered mesenchymal stromal cells after perinatal arterial ischaemic stroke in the Netherlands (PASSIoN): a first-in-human, open-label intervention study. *Lancet Neurol.* 2022;21(6):528-536. doi:10.1016/S1474-4422(22)00117-X.
  6. Sun L, Xu R, Sun X, et al. Safety evaluation of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cell. *Cytotherapy.* 2016;18(3):413-422. doi:10.1016/j.jcyt.2015.11.018.
  7. Ohara M, Ohnishi S, Hosono H, et al. Extracellular vesicles from amnion-derived mesenchymal stem cells ameliorate hepatic inflammation and fibrosis in rats. *Stem Cells Int.* 2018;2018:3212643. doi:10.1155/2018/3212643.
  8. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet.* 2015;386(10003):1576-1587. doi:10.1016/S0140-6736(15)00309-8.
  9. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-1437.e9. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042.
  10. Jang ES, Heo NY, Jeong JY, et al. 2025 KASL clinical practice guidelines for management of hepatitis C. *Clinical and Molecular Hepatology.* doi:10.3350/cmh.2025.0777.

**БЫСТРЫЙ РЕГРЕСС ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ВНУТРИВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЭКЗОСОМАМИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (МСК) У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И НЕПЕРЕНOSИМОСТЬЮ ГЛЮТЕНА БЕЗ ЦЕЛИАКИИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

Оруджев З.В.<sup>1</sup>

1. Медицинский центр Biosis, Баку, Азербайджан

E-mail: dr.zaur.orujov@gmail.com

**Резюме**

Острое ухудшение течения хронических заболеваний печени может сопровождаться системным воспалением и высоким риском неблагоприятных исходов. Фиброз печени остается ключевым фактором риска, однако на сегодняшний день отсутствуют одобренные FDA препараты, напрямую обеспечивающие его регресс. В данном контексте экзосомы/внеклеточные везикулы (ВВ) мезенхимального происхождения рассматриваются как перспективный антифибротический метод. В статье представлен клинический случай пациентки 1973 года рождения с хроническим гепатитом С, нецелиакичной непереносимостью глютена и железodefицитной анемией. При первичном осмотре был выявлен асцит и признаки активного воспаления печени. На фоне стандартной противовирусной терапии (софосбувир/велпатасвир) и

параллельного курса внутривенных инфузий экзосом МСК (5 миллиардов/мл) наблюдалась уникальная динамика: после кратковременного роста показателей жесткости печени последовало их устойчивое снижение до уровня F0. К январю 2026 года пациентка не предъявляла жалоб, а диагноз фиброза был снят. Данное наблюдение является гипотезообразующим и подчеркивает необходимость дальнейших контролируемых клинических исследований эффективности экзосом.

## ***XRONİKİ HEPATİT C VƏ QLÜTENƏ QEYRİ-SELYAKIYA DÖZÜMSÜZLÜYÜ OLAN PASİENTDƏ VENADAXİLİ MSK-EKZOSOM TERAPİYASI ZAMANI QARACİYƏR ELASTOQRAFİYASI PARAMETRLƏRİNİN SÜRƏTLİ REQRESSİYASI: KLİNİK HAL***

Orucov Z.V.<sup>1</sup>

1. Medical center, Biosis, Baku, Azerbaijan

E-mail: dr.zaur.orujov@gmail.com

### **Xülasə**

Xroniki qaraciyər xəstəliklərinin kəskin pisləşməsi sistemli iltihab və mənfi nəticələrin yüksək riski ilə müşayiət oluna bilər. Qaraciyər fibrozu əsas risk faktoru olaraq qalır, lakin hazırda FDA tərəfindən birbaşa fibrozu geri qaytaran təsdiqlənmiş preparatlar yoxdur. Bu kontekstdə mezenxim mənşəli ekzosomlar/hüceyrəxarici vezikullar (HV) perspektivli antifibrotik yanaşma kimi nəzərdən keçirilir. Məqalədə 1973-cü il təvəllüdü, xroniki hepatit C, qlütenə qeyri-selyakiya dözümsüzlüyü və dəmir çatışmazlığı anemiyası olan qadın pasientin kliniki halı təqdim edilir. İlk müayinədə assit və aktiv qaraciyər iltihabı əlamətləri aşkar edilmişdir. Standart virusəleyhinə terapiya (sofosbuvir/velpatasvir) və paralel olaraq keçirilən venadaxili MSK-ekzosom infuziyaları (5 milyard/ml) fonunda unikal dinamika müşahidə olunmuşdur: qaraciyər sərtliyi göstəricilərinin qısamüddətli artımından sonra onların F0 səviyyəsinə qədər davamlı azalması baş vermişdir. 2026-cı ilin yanvar ayına olan məlumata görə, pasientin heç bir şikayəti olmamış və fibroz diaqnozu ləğv edilmişdir. Bu müşahidə fərziyyə xarakteri daşıyır və ekzosomların effektivliyinin gələcəkdə genişmiqyaslı klinik sınaqlarda yoxlanılmasının zəruriliyini əsaslandırır.