

**RESPUBLIKA ELMİ TƏDQİQATLARIN ƏLAQƏLƏNDİRİLMƏSİ
ŞURASI**

<i>Təşkilatın adı</i>	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universiteti
<i>Sənədin növü</i>	“Tibb elmləri doktoru” elmi dərəcəsi almaq üçün dissertasiya işinin ANNOTASIYASI
<i>Tədqiqat işinin adı</i>	Makrofaq miqrasiyası inhibitor faktoru (MİF) inyeksiyasından sonra ağciyərlərin morfoloji dəyişiklikləri və MİF ekspressiyası.
<i>Dissertasiya mövzusunun aid olduğu elmi problemin adı</i>	MİF-in orqanizmə mənfi təsiri, anti – MİF strategiyası
<i>Qeydiyyatda alındığı Elmi Şuranın adı</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi Şurası
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	
<i>İxtisas şifri</i>	2407.01
<i>İxtisasın adı</i>	Hüceyrə biologiyası, sitologiya və histologiya
<i>İcrasının statusu</i>	Dissertant
<i>İcraçı</i>	Əliyərbəyova Aygün Əliyar qızı
<i>Təvəllüdü</i>	25.08.1971
<i>Cinsi</i>	qadın
<i>İş yeri və vəzifəsi</i>	Azərbaycan Tibb Universiteti Sitologiya, embriologiya və histologiya kafedrası, baş müəllim
<i>Əlaqə</i>	aelyarbeyova@amu.edu.az
<i>Elmi məsləhətçi</i>	Həsənov İlqar Əlixan oğlu – Azərbaycan Dövlət Bədən Tərbiyəsi və İdman Akademiyası İdman Tibbi və Reabilitasiya kafedrasının müdiri, tibb elmləri doktoru, dosent
<i>Sponsor</i>	yoxdur
<i>Tədqiqatın yerinə yetirildiyi təşkilat</i>	Azərbaycan Tibb Universiteti Bakı şəhəri, Ənvər Qasımzadə küçəsi, 14

<i>Təşkilatın əlaqə məlumatları</i>	Tel./faks: (994 12) 597-38-98 e-mail: rector@amu.edu.az
<i>Tədqiqatın yerinə yetirildiyi xarici təşkilat</i>	yoxdur
<i>Şəhər və il</i>	Bakı, 2021
<i>Koordinasiya Şurasına ilkin və sonrakı müraciətin tarixi</i>	
<i>AMEA qeydiyyat nömrəsi</i>	
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	
<i>Müdafiə tarixi</i>	
<i>Tədqiqatın sahəsi və istiqaməti</i>	
<i>Etika komissiyasının qərarı</i>	
<i>Maraqların toqquşması</i>	yoxdur

TƏDQIQATIN MƏZMUNU

İşin adı	Makrofaq miqrasiyası inhibitor faktoru (MİF) inyeksiyasından sonra ağciyərlərin morfoloji dəyişiklikləri və MİF ekspressiyası.
İşin abstraktı	<p>Problem.</p> <p>Normada və müxtəlif patoloji vəziyyətlərdə ağciyərlərdə immun müdafiə reaksiyaları modulyatorları sekresiyasının kompleks təhlili müasir dövrdə xüsusi əhəmiyyətə malikdir. Ağciyərlərin müxtəlif tərkib hissələrində interleykinlər (sitokinlər), böyümə və inhibisiya faktorları ekspressiyasının (sintezi, sekresiyası və resepsiyasının) eksperimentdə patoloji vəziyyətlər modellərində və klinikada bir sıra bronxo-pulmonal xəstəliklərdə patogenetik roluna dair tədqiqatlar aparılmaqdadır [1].</p>

Polifunksional sitokin olan “Makrofaq miqrasiyası inhibitor faktoru” (MİF) ekspressiyası ağciyərlərdə normada və MİF inyeksiyası şəraitində sistemli tədqiq edilməmişdir [2].

Mövcud ədəbiyyatın təhlili göstərdi ki, “ağciyərlərdə MİF ekspressiyası” probleminin aşağıdakı aspektləri zəif araşdırılmış və ya heç öyrənilməmişdir:

- Normada ağciyərlərdə MİF-produsentləri olan hüceyrələrin tipləri, miqdarı və histotopografik xüsusiyyətləri;
- MİF-pozitiv, CD74-pozitiv və CXCR4 (CD184)-pozitiv hüceyrələrin immunhistokimyəvi və morfometrik parametrləri;
- MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonra ağciyərlərin dinamikada morfoloji dəyişiklikləri;
- MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonra ağciyərlərdə MİF-, CD74- və CXC4 (CD184)-pozitivliyin dinamikada dəyişiklikləri;
- Ağciyərlərin eksperimental patologiyalarında MİF və onun reseptorlarının (CD74 və CD184) ekspressiyasının patogenetik rolu.

Məqsəd:

Normada və MİF venadaxili inyeksiyasından sonra ağciyərlərdə MİF və onun reseptorlarının (CD74, CD184) ekspressiyasını kompleks morfoloji tədqiq etməkdir.

Materiallar və metodlar.

Materiallar: Tədqiqat seleksiya xətti bəlli olmayan ağ siçovul üzərində (eksperimentdə) yerinə yetiriləcəkdir.

Tədqiqata 3 qrupda cəmlənmiş 60 baş ağ siçovul daxil ediləcəkdir:

1. Norma (intakt heyvanlar);
2. “Müqayisə” (plasebo; yalnız fizioloji məhlulun venadaxili inyeksiyası);
3. “Əsas” (MİF venadaxili inyeksiyası).

“Norma” qrupuna ümumilikdə 12 baş sağlam və üzərində heç bir eksperiment müdaxiləsi aparılmayacaq ağ siçovul daxil ediləcəkdir.

“Müqayisə (plasebo)” qrupu da 12 baş ağ siçovuldan ibarət olacaqdır. Heyvanlarda quyruq venasına 2,78 millilitr yalnız steril fizioloji məhlul yeridiləcəkdir. “Müqayisə” qrupu heyvanları, əsas qrupa uyğun şəkildə, hər dəfədə 2 baş olmaqla, fizioloji məhlul inyeksiyasından 2 saat, 2 gün, 3 gün, 7 gün, 15 gün və 30 gün sonra eksperimentdən çıxarılacaqdır.

“Əsas” qrup. Bu qrup 36 baş ağ siçovuldan təşkil olunacaqdır. Heyvanlara quyruq venasına fizioloji məhlulda durulaşdırılmış MİF inyeksiya ediləcəkdir. 36 heyvanın hər birinə quyruq venasından 2,78 millilitr işçi məhlul inyeksiya ediləcəkdir. Yəni hər bir siçovul – 2,78 mikroqram MİF maddəsi alacaqdır. Sonra qrup, hər birində 6 heyvan olmaqla, 6 yarımqrupa bölünəcəkdir:

- 1) İnyeksiyadan 2 saat sonra;
- 2) İnyeksiyadan 2 gün sonra;
- 3) İnyeksiyadan 3 gün sonra;
- 4) İnyeksiyadan 7 gün sonra;
- 5) İnyeksiyadan 15 gün sonra;
- 6) İnyeksiyadan 30 gün sonra.

Metodlar: Tədqiqat gedişində histoloji, immunhistokimyəvi, transmission elektron-mikroskopik, morfometrik və statistik təhlil metodlarından istifadə ediləcəkdir.

Histoloji olaraq müvafiq parafin blokları kəsikləri aşağıdakı üsullar ilə boyanacaqdır:

hematoksilin-eozin, van-Gizon üsulu ilə pikrofuksin, 0,1%-li tripan abısı, 0,05%-li buferləşdirilmiş tionin [3].

İmmunhistokimyəvi olaraq müvafiq parafin bloklarının 2-3 mkm qalınlıqda seriya kəsikləri aşağıdakı əks-cisimlər ilə reaksiyalarda boyanacaqdır [4]:

1. Anti-MİF (MİF sekresiya edən hüceyrələr – MİF-produsentlər);
2. CD74 (MİF reseptorları);
3. Anti-CXCR4 (CD184; MİF reseptorlarının digər qrupu).

	<p><u>Elektron-mikroskopik</u> təhlillərdə 0,1M fosfat buferi bazasında 2,5%-li qlütar aldehid + 2%-li paraformaldehid + 4%-li qlükoza + 0,1%-li pikrin turşusundan ibarət məhlulda fiksə olunmuş və sonda araldit-epon qarışığına gömülmüş 1mm³-lik tikə bloklarının kəsikləri istifadə olunacaqdır [5]. Əvvəlcə 1,0 mkm-lik yarımnazik kəsiklər alınaraq ikiqat boyama üsulu ilə boyanmaqla işıq-optik təhlil ediləcəkdir [6]. Daha sonra seçilmiş mikrosahələrin 50-70 nm-lik ultranazik kəsikləri, müvafiq boyamalar şərti ilə, 80,0 kv gərginlikdə JEM-1400 transmission elektron mikroskopunda (Yaponiya) tədqiq olunacaqdır.</p> <p>Heyvanlar təcrübədən dekapitasiya üsulu ilə çıxarılacaqdır. Eksperiment gedişində və material götürülərkən onurğalı təcrübə heyvanları ilə davranış qaydalarına dair Avropa Birliyi Konvensiyasının müvafiq tələblərinə ciddi əməl ediləcəkdir [7].</p> <p>Əsas qiymətləndirmə kriteriyası: “Norma” göstəriciləri “referens baza”nı təşkil edəcəkdir. “Əsas qrup (MİF inyeksiyası)” heyvanlarında təcrübə gedişində hər bir müşahidə müddətinin göstəriciləri 3 digər göstərici ilə müqayisə ediləcəkdir: 1) “Norma”; 2) Həmin qrupun əvvəlki müşahidə günü; 3) “Müqayisə (plasebo) qrupu”nun buna uyğun (eyni) müşahidə günü.</p> <p>Əlavə qiymətləndirmə kriteriyası: “Müqayisə (plasebo)” qrupu heyvanlarının da eksperiment gedişində göstəriciləri “norma” (intakt) parametrləri ilə müqayisə ediləcəkdir.</p>
<i>Açar sözlər</i>	MİF, ağciyərlər, norma, intravenoz inyeksiya, morfoloji dəyişikliklər, immunhistokimya, elektron mikroskopiya
<i>Obyektinə görə işin növü</i>	Fundamental
<i>Məqsədinə görə işin növü</i>	Elmi-nəzəri
<i>Vaxta görə</i>	Cari və progressiv (2 saat – 30 gün)
<i>Obyekt - material</i>	Cəmi 60 baş cinsi-yetkin erkək ağ siçovul götürüləcəkdir. Bunlardan 12 heyvan “norma (intakt)” qrupunu təşkil edəcəkdir.

	<p>Daha 12 heyvan – “müqayisə (placebo; fizioloji məhlul) qrupu” na daxil ediləcəkdir.</p> <p>36 heyvan isə “əsas (MİF inyeksiyası) qrup” da olacaqdır. Tədqiqat üçün aşağıdakı nahiyələrdən tikələr götürüləcəkdir:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sağ ağciyərin kranial payı; 2) Sağ ağciyərin orta payı; 3) Sağ ağciyərin kaudal payı; 4) Sağ ağciyərin əlavə payı; 5) Sol ağciyərin payı. <p>Tikələr götürülərkən ağ siçovulun ağciyərlərinin anatomik quruluşu və döş qəfəsində topoqrafiyası xüsusiyyətləri nəzərə alınacaqdır (tam formalaşmış payların sayı: sağ – 4; sol – 1) [8].</p>
<i>Daxil etmə kriteriyaları</i>	Çəkisi 200 - 250 qram olan, 3-10 aylıq, erkək, seleksiya xətti bəlli olmayan ağ siçovullar götürüləcəkdir.
<i>Çıxarma kriteriyaları</i>	Çəkisi 200 qramdan az, 250 qramdan artıq olan, dişi cinsli və xəstə ağ siçovullar tədqiqata daxil edilməyəcəkdir.
<i>Statistik və riyazi işləmələr</i>	<p>Aşağıdakı parametrlərin təyini planlaşdırılır:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MİF-pozitiv hüceyrələrin mütləq miqdarı (ağciyərin 1,0 mm²-də sayı); 2. CD74 (MİF reseptoru) - pozitiv hüceyrələrin mütləq miqdarı (ağciyərin 1,0 mm²-də sayı); 3. CD184 (CXCR4; MİF reseptoru) - pozitiv hüceyrələrin mütləq miqdarı (ağciyərin 1,0 mm²-də sayı); 4. Stroma distrofiyası intensivliyi (optik şərti vahidlər; o.ş.v.); 5. Stroma ödemi intensivliyi (o.ş.v.); 6. Stroma fibrozu intensivliyi (o.ş.v.); 7. Stromal və alveolyar plazmorragiya intensivliyi (o.ş.v.); 8. Kiçik bronxların divar fibrozu intensivliyi (o.ş.v.); 9. Respirator bronxiolların mənfəz eni (mkm); 10. Aero-hematik baryer qalınlığı (nm – mkm; min – max); 11. 4-10-cu bəndlərdəki göstəricilər ilə MİF-pozitivlik arasında korrelyasiya intensivliyi; 12. 4-10-cu bəndlərdəki göstəricilər ilə CD74-pozitivlik arasında korrelyasiya intensivliyi;

	<p>13. 4-10-cu bəndlərdəki göstəricilər ilə CD184-pozitivlik arasında korrelyasiya intensivliyi.</p> <p>Kəmiyyət (mütləq rəqəm) göstəriciləri variasion statistika ilə ($P=0,95$ səviyyəsində $X \pm s_x$), qeyri-parametrik göstəricilər arasındakı əlaqələr isə - $P=0,95$ ($p \leq 0,05$) etibarlılıq səviyyəsində korrelyasiya əmsalının (r), Pirson uzlaşma kriterisinin (χ^2), həmçinin - U (Uilkokson-Mann-Uitni) meyarının hesablanması ilə işlənəcəkdir [9,10,11].</p>
<p>Aktuallıq</p>	<p>İmmun müdafiə mexanizmlərində həlledici əhəmiyyətli sitokinlərdən olan “Makrofaq miqrasiyası inhibitor faktoru” (MİF) barədə son illər klinik şəraitdə və eksperimentlərdə kompleks immunoloji və morfoloji tədqiqatlar aparılmaqdadır. Əvvəlcə “makrofaqların, o cümlədən – monositlərin miqrasiyasını ləngidən faktor” kimi qiymətləndirilmiş MİF-in daha sonralar anadangəlmə və qazanılmış immunitətdə vacib tənzimləyici rolu, ağır sepsisdə, septik şokda, toksemiya sindromunda, revmatoid artritdə, qlomerulonefritdə, eləcə də - bağırsaqların, pankreasın iltihablarında və qaraciyər patologiyasında patogenetik əhəmiyyəti sübut edilmişdir [11,12,13,14]. MİF pleyotrop zülal olub, ilk növbədə iltihabda və immün reaksiyalarda aktiv iştirak edir, qlükokortikoidlərə əks-təsir göstərir və ümumilikdə iltihabyönlü sitokin kimi dəyərləndirilir. MİF-in hipofizdə sekresiyası, eləcə də - baş beyində, böyrəklərdə, həzm yollarında, dəridə ekspressiyası aşkarlanmışdır [15,16]. Müəyyən edilmişdir ki, MİF əks-cisimləri eksperimentdə şiş artımını və bununla bağlı olan angiogenezi ləngidə bilir, yəni anti-tumoral effektə malik ola bilər [17]. Lakin ağciyərlərin morfoloji və funksional fərqli şöbələrində - havadaşıyıcı yollarda və qazlar mübadiləsi (respirator) şəbəkəsində - MİF sekresiyası və onun produsentlərinin kəmiyyət və topoqrafik göstəriciləri faktik araşdırılmamışdır. Bu barədə ədəbiyyatda boz və ağ siçovullar üzərində yerinə yetirilmiş cəmi bir neçə eksperiment xarakterli tədqiqat mövcuddur [18,19,20,21]. MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonra ağciyərlərdə inkişaf edən patomorfoloji dəyişikliklərə, həmçinin bu zaman orqandakı MİF-produsentlərinin və MİF ekspressiyasının immunhistokimyəvi xüsusiyyətlərinə həsr</p>

	<p>edilmiş sistemli morfoloji tədqiqatlara ədəbiyyatda rast gəlinmədi. Ancaq bir sıra sitokinlərdə olduğu kimi, klinik olaraq MİF sekresiyası və resepsiyası pozulmalarının da ağciyər fibrozunda, ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliklərində, astmada, bronxitlərdə patogenetik rolu ehtimal edilir [1,2]. MİF-in reseptorlarına gəlincə, onun ümumi qəbul olunmuş reseptoru – CD74-dür (sinonim: DHLAG). Bunun daha çox hüceyrə örtük membranında yerləşdiyi yazılır, ancaq Golgi kompleksində də CD74-pozitivliyin mümkünlüyü inkar edilmir. Digər sözlərlə, CD74-ün immunhistokimyəvi pozitivliyinin lokalizasiyası hələlik tam dəqiqləşdirilməmişdir. Göstərilir ki, MİF və onun əsas reseptoru olan CD74 kəskin neytrofilik iltihabın və orqanların ağır zədələrinin qarşısının alınmasında faydalı hədəflər ola bilər [21,22,23]. Ancaq son illər ədəbiyyatda MİF molekulları üçün hədəf və ya ötürücü ola biləcək daha bir reseptor qrupunun – CXCR4 (CD184) - mümkün diaqnostik və proqnostik əhəmiyyəti barədə də məlumat vardır [24]. CXCR4 “CD184; D2S20, fusin, HM89” və s. kimi də işarə edilir; toxumalarda makrofaqlarda, qanda monositlərdə, həmçinin T- və B-limfositlərin bəzi populyasiyalarında hüceyrə membranında yerləşir [25]. Bir çox proseslərdə, məs.: yaraların sağalmasında, iltihabın son mərhələsində hüceyrə miqrasiyasının tənzimlənməsində, T-limfositlərin fəallığının blokadasında onun rolu vardır [26,27,28]. CXCR4 bakterial lipopolisaxaridlər kompleksi ilə birləşərək bunların induksiya etdiyi iltihab reaksiyalarında monositlərin aktivliyini tənzimləyir [28]. Ehtimal ki, CXCR4 (CD184) endotel hüceyrələrinə təsir etməklə neoangiogenezdə, kiçik damarların yenidən qurulmasında, həmçinin hemopoezdə, ürək mədəciklərarası çəpərinin, beyinciğin embrional dövrdə inkişafında və s. proseslərdə də siqnal faktoru kimi iştirak edir [25]. Bununla yanaşı, ağciyərlərdə normada və müxtəlif patoloji vəziyyətlərdə CD74 və CXCR4 (CD184) ekspressiyasına həsr olunmuş sistemli tədqiqat aşkar edilmədi.</p>
Vəzifələr	<p>1. Normada ağciyərlərdə MİF və onun reseptorlarının (CD74 və CD184) müvafiq hüceyrələrdə ekspressiyası xüsusiyyətlərini (membran, sitoplazmatik, qarışıq) immunhistokimyəvi öyrənmək;</p>

	<p>2. Normada ağciyərlərdə MİF-, CD74- və CD184-pozitiv hüceyrələrin tiplərini, orqandaxili topoqrafiyasını və histotopoqrafiyasını dəqiqləşdirmək;</p> <p>3. MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonra ağciyərlərin morfoloji dəyişikliklərinin histoloji, elektron-mikroskopik və morfometrik təzahürlərini dinamikada araşdıraraq sistemləşdirmək;</p> <p>4. MİF-in venadaxili inyeksiyasının ağciyərlərdə MİF sekresiyasına (MİF+) və resepsiyasına (CD74+; CD184+) təsirini immunhistokimyəvi öyrənmək;</p> <p>5. MİF-in venadaxili inyeksiyasının ağciyərlərdə törətdiyi morfoloji dəyişikliklərin xarakteri və intensivliyi ilə MİF və onun reseptorlarının (CD74, CD184) ekspressiyası arasında əlaqələri aydınlaşdırmaq;</p> <p>6. MİF venadaxili inyeksiyası ilə şərtlənmiş ağciyər patologiyasında MİF və onun reseptorlarının ekspressiyasının patogenetik rolunu dəqiqləşdirmək.</p>
<p><i>Orijinallığı (yeniliyi)</i></p>	<p>Tədqiqat məqsədi və vəzifələri əvvəllər icra edilmiş tədqiqat işlərində müəyyən edilməmişdir və bunlar orijinal dəyərləndirilə bilər.</p> <p>Tədqiqatda yeni (orijinal) nəticələrin alınması planlaşdırılmışdır.</p>
<p><i>Gözlənilən nəticələr və onların elmi-praktik əhəmiyyəti</i></p>	<p>MİF sekresiyası və resepsiyasının ümumi qanunauyğunluqlarına dair yeni məlumatların alınması planlaşdırılır.</p> <p>Gözlənilən nəticələrin elmi yeniliyi.</p> <p>İlk dəfə olaraq:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ağciyərlərdə MİF-, CD74- və CD184-pozitivliyin sitotopoqrafik xüsusiyyətləri dəqiqləşdiriləcəkdir (membran, sitoplazmatik, qarışıq və s.); • Normada və MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonra ağciyərlərdə havadaşıyıcı yolların və respirator (mübadilə) şöbənin histoloji quruluşları tərkibində MİF sekresiya edən (produsent) və onun reseptorlarına malik (hədəf) hüceyrələrin tipləri (taksonomik mənsubiyyəti), topoqrafiyası və kəmiyyət göstəriciləri aydınlaşdırılacaqdır;

	<ul style="list-style-type: none"> • MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonrakı erkən dövrdə (2 saat) ağciyərlərin havadaşyıcı, mübadilə şöbələrində və eləcə də aero-hematik baryerdə ultrastruktur dəyişikliklər sistemləşdiriləcəkdir; • MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonrakı 2-30 gün ərzində ağciyərlərin fərqli morfo-funksional şöbələrinin morfoloji dəyişikliklərinin dinamikası veriləcəkdir; • MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonrakı 30 gün müddətində ağciyərlərdə MİF və onun reseptorlarının ekspressiyası immunhistokimyəvi olaraq öyrəniləcəkdir; • MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonrakı 30 gün müddətində ağciyərlərdə MİF və onun reseptorlarının immunhistokimyəvi ekspressiyası ilə morfoloji dəyişikliklərin xarakteri və intensivliyi arasında mümkün əlaqələr təhlil ediləcəkdir. <p>Gözlənilən nəticələrin praktik əhəmiyyəti. Tədqiqat nəticələrinin aşağıdakı praktik əhəmiyyəti gözlənilir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ağciyərlərdə MİF və onun reseptorlarının (CD74, CD184) ekspressiyasını immunhistokimyəvi qiymətləndirməkdə yardımçı ola biləcək metodik tövsiyələr tərtib edilərək tibbi-bioloji təcrübələrdə praktik iş üçün təklif ediləcəkdir; • MİF-in venadaxili inyeksiyasının törətdiyi morfoloji dəyişiklikləri əks etdirən nəticələrin ağciyərlərin eksperimental patomorfologiyasında nəzərə alınması tövsiyə ediləcəkdir; • Tədqiqat nəticələrinin sonrakı araşdırmalarda metodik baza kimi istifadə olunması və tədris prosesində istifadəsi təklif ediləcəkdir.
<i>Maddi və texniki imkanlar</i>	Tədqiqatın yerinə yetirilməsində zəruri olan heyvan seçimi və miqdarı, vivarium-saxlanma şəraiti, maddi və texniki imkanlar, histoloji və immunhistokimyəvi sınaqlar üçün reaktivlər, avadanlıq, həmçinin elektron mikroskopu vardır.
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yer</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin Sitologiya, embriologiya və histologiya kafedrası; Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzi;

	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin patositomorfologiya laboratoriyası
<i>İşin başlanması vaxtı</i>	2021-ci il
<i>İşin bitmə vaxtı</i>	2026-cı il
<i>İşin müddəti</i>	5 il
<i>İşin mərhələləri</i>	<p><i>I mərhələ: 2021-2022-ci illər.</i></p> <p>2021-ci il 4-cü rüb – 2022-ci il 1-ci rüb</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dissertasiya mövzusunun seçilməsi, ədəbiyyatla tanışlıq, müvafiq ədəbiyyat mənbələrinin toplanması və sistemləşdirilməsi. • Dissertasiya annotasiyasının tərtib edilməsi və kafedra iclasında müzakirəsinin keçirilməsi. • Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzəri fənlər üzrə Problem Komissiyasında dissertasiya annotasiyasının və tədqiqat-icra planlarının müzakirəsinin keçirilməsi. • Dissertasiya mövzusunun və tədqiqat-icra planlarının təsdiqi üçün fakültə elmi şurasında müzakirənin keçirilməsi. <p><i>II mərhələ: 2022-ci il</i></p> <p>2-ci rüb</p> <ul style="list-style-type: none"> • Onlayn axtarış sistemlərində mövzuya aid ətraflı axtarış aparılması və ədəbiyyat icmalının ilkin variantının tərtib edilməsi. • Tədqiqat üçün lazım olan metodların praktik işdə yoxlanılması, müvafiq sərfiyyat materiallarını və reaktivləri almaq üçün sifarişlərin hazırlanması. • İmmunhistokimyəvi sınaqların aparılmasında texniki yardım üçün ixtisaslaşmış laboratoriyalara müvafiq müraciətlərin hazırlanması və təqdim edilməsi. • Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzinin elmi-metodik seminarında dissertasiyanın planlaşdırılan eksperimentlərinin, ümumi-histoloji və elektron-mikroskopik tədqiqatlarının müzakirə edilməsi. • Eksperiment üçün laborator heyvanların seçilməsi. <p>3-4-cü rüblər</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eksperimentlərin icra edilməsi.

- Tədqiqat üçün tikələrin götürülməsi və laborator-texniki işlənməsi.
- Parafin bloklarının və elektron-mikroskopik təhlil üçün araldit-epon bloklarının hazırlanması.
- **“Normada ağciyərlərdə MİF sekresiyası və resepsiyasının immunhistokimyəvi xarakteristikası”** mövzusunda icmal xarakterli 1-2 məqalənin nəşrə təqdim edilməsi.
- Histoloji, immunhistokimyəvi və elektron-mikroskopik metodlar ilə müvafiq preparatların hazırlanması, fotolaşdırılması və şərhinin başlanması.
- Dissertasiya mövzusunda uyğun elmi tədbirlərdə məruzələr və posterlər ilə iştirak edilməsi.
- Təqvim ilinin sonunda yerinə yetirilmiş işlər barəsində kafedra seminarında və fakültə elmi şurasında hesabat verilməsi.

III mərhələ: 2023-cü il

1-2-ci rüblər

- Dissertasiya mövzusunda aid preparatların hazırlanmasının, fotolaşdırılmasının və şərhinin davam etdirilməsi.
- Alınmış kəmiyyət göstəricilərinin müntəzəm statistik işlənməsinin təmin edilməsi.
- Dissertasiya mövzusunda uyğun elmi tədbirlərdə məruzələr və posterlər ilə iştirakın davam etdirilməsi.

3-4-cü rüblər

- Histoloji, immunhistokimyəvi preparatların və elektron-mikroskopik analiz üçün ultranazik kəsiklərin hazırlanmasının, fotolaşdırılmasının və şərhinin davam etdirilməsi.
- Kəmiyyət göstəricilərinin statistik işlənməsinin davam etdirilməsi.
- Uyğun profilli beynəlxalq elmi tədbirlərdə fəal iştirakın davam etdirilməsi.
- Təqvim ilinin sonunda dissertasiyanın yerinə yetirilmiş hissələri və onların nəticələri barəsində kafedra seminarında və fakültə elmi şurasında hesabat verilməsi.

IV mərhələ: 2024-cü il

1-2-ci rüblər

- Histoloji, immunhistokimyəvi və elektron-mikroskopik preparatların hazırlanmasının, fotolaşdırılmasının və şərhinin davam etdirilməsi.
- **“Normada ağciyərlərdə MİF-, CD74- və CD184-pozitiv hüceyrələrin tipləri və histotopografik xüsusiyyətləri”** mövzusunda 1-2 irihəcmli məqalənin impakt faktorlu elmi jurnallara nəşrə təqdim edilməsi.
- Kəmiyyət göstəricilərinin variasion və alternativ statistika metodları ilə işlənməsinin davam etdirilməsi.
- Dissertasiyanın tamamlanmış hissələrinin nəticələri əsasında elmi tədbirlərdə tezislər, məqalələr, məruzələr və posterlər ilə iştirakın davam etdirilməsi.

3-4-cü rüblər

- Histoloji, immunhistokimyəvi və elektron-mikroskopik analizlərin hazırlanmasının, fotolaşdırılmasının və şərhinin davam etdirilməsi.
- MİF inyeksiyası ilə ağciyərlərdə postinyeksion əsas patomorfoloji dəyişikliklərin intensivliyi arasında əlaqələrin qeyri-parametrik metodlar ilə statistik işlənməsinin davam etdirilməsi.
- **“MİF inyeksiyasından sonra ağciyərlərdəki patomorfoloji dəyişikliklər”** mövzusunda 1-2 irihəcmli məqalənin impakt faktorlu elmi jurnallara nəşrə təqdim edilməsi.
- Elmi tədbirlərdə fəal iştirakın davam etdirilməsi.
- Təqvim ilinin sonunda dissertasiyanın yerinə yetirilmiş hissələri, praktik işə tətbiq üçün təkliflər və onların nəticələri barəsində kafedra seminarında və fakültə elmi şurasında hesabat verilməsi və müzakirə keçirilməsi.

V mərhələ: 2025-ci il

1-2-ci rüblər

- Faktik materialların toplanmasının və randomizasiyasının davam etdirilməsi.
- Preparatların hazırlanmasının, fotolaşdırılmasının və şərhinin davam etdirilməsi.

- Kəmiyyət göstəricilərinin statistik işlənməsinin davam etdirilməsi.
- Ağciyərlərdə MİF ekspressiyası ilə patomorfoloji dəyişikliklər arasında qeyri-parametrik korrelyasion-statistik təhlil aparılması.
- **“MİF inyeksiyasından sonra ağciyərlərdə MİF-, CD74- və CD184-pozitiv hüceyrələrin dinamikada immunhistokimyəvi səciyyəsi”** mövzusunda 2 irihəcmli orijinal tədqiqat məqaləsinin impakt faktorlu elmi jurnallarda nəşrə təqdim edilməsi.
- Dissertasiyanın tamamlanmış hissələrinin nəticələri əsasında elmi tədbirlərdə tezislər, məqalələr, məruzələr və posterlər ilə iştirakın davam etdirilməsi.

3-4-cü rüblər

- Histoloji, immunhistokimyəvi və elektron-mikroskopik analizlərin hazırlanmasının, fotolaşdırılmasının və şərhinin davam etdirilməsi.
- MİF intravenoz inyeksiyası ilə ağciyərlərdə MİF ekspressiyası və patomorfoloji dəyişikliklər arasında əlaqələrin qeyri-parametrik metodlar ilə statistik işlənməsinin davam etdirilməsi.
- **“MİF intravenoz inyeksiyası ilə ağciyərlərdə MİF ekspressiyası və patomorfoloji dəyişikliklər arasında əlaqələr”** mövzusunda 2-3 orijinal məqalənin impakt faktorlu elmi jurnallara nəşr üçün təqdim edilməsi.
- Dissertasiyanın “ədəbiyyat icmalı”, “materiallar və metodlar, “alınmış nəticələrin müzakirəsi və yekun” bölmələrinin ilkin variantının tamamlanması.
- Elmi tədbirlərdə fəal iştirakın davam etdirilməsi.
- Təqvim ilinin sonunda dissertasiyanın yerinə yetirilmiş hissələri barəsində kafedra seminarında və fakültə elmi şurasında hesabat verilməsi və müzakirə keçirilməsi.

VI mərhələ: 2026-cı il

1-2-ci rüblər

- Preparatların şərhinin yekunlaşdırılması.
- Kəmiyyət göstəricilərinin statistik işlənməsinin yekunlaşdırılması.
- Alınmış nəticələrin sistemləşdirilməsi.

	<ul style="list-style-type: none"> • Dissertasiyanın 3-cü, 4-cü və 5-ci fəsilələrinin tərtibinin başlanması. • Dissertasiyanın ədəbiyyat siyahısının yekun variantının hazırlanması. • Dissertasiya hissələrini və nəticələrini əks etdirən orijinal məqalələrin impakt faktorlu elmi jurnallarda nəşr üçün təqdiminin davam etdirilməsi. • Elmi tədbirlərdə tezislər, məqalələr, məruzələr və posterlər ilə iştirakın davam etdirilməsi. • Azərbaycan Tibb Universiteti Elmi-Tədqiqat Mərkəzinin elmi seminarında dissertasiyanın elektron-mikroskopik analizlərinin yekununun məruzə və müzakirə edilməsi. • Azərbaycan Morfoloqlar Assosiasiyasının iclasında dissertasiya nəticələrinin məruzə və müzakirə edilməsi. <p style="text-align: center;">3-4-cü rüblər</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dissertasiya mətninin tərtibinin yekunlaşdırılması. • Dissertasiya barədə yekun çıxış üçün prezentasiya materiallarının - slaydların, diaqramların, cədvəllərin və mətnin - hazırlanması. • Dissertasiya avtoreferatının ilkin variantının tərtib edilməsi. • Tədris prosesinə tətbiq üçün təqdim edilmiş metodik materiallara dair yekun aktların alınması. • Dissertasiya nəticələrini əks etdirən məqalələrin impakt faktorlu elmi jurnallarda nəşr üçün təqdiminin davam etdirilməsi. • Elmi tədbirlərdə iştirakın davam etdirilməsi. • Dissertasiyanın ilkin müzakirəsinin (aprobasiyasının) keçirilməsi. • Dissertasiyanın müdafiə üçün ixtisaslaşdırılmış elmi şuraya təqdim edilməsi.
Ədəbiyyat	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atamas S.P., Chapoval S.P., Keegan A.D. Cytokines in chronic respiratory diseases // F1000 Biol. Rep., 2013; vol. 5:3, 12p. doi:10.3410/B5-3. 2. Florez-Sampedro L., Soto-Gamez A., Poelarends G.J., Melgert B.N. The role of MIF in chronic lung diseases: looking beyond inflammation // Am. J. Physiol. - Lung Cell

- Mol Physiol, 2020, vol. 318(6):L1183-L1197. doi: 10.1152/ajplung.00521.2019.
3. Dey P. Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology. Springer, Singapore, 2018, 275 p.
 4. Liu H., Wilkerson M.L., Lin F. Handbook of Practical Immunohistochemistry. Frequently Asked Questions, Springer Science+Business Media, New York, 2015, 756 p.
 5. Cellular Electron Microscopy / Editor J. McIntosh. – Elsevier, Academic Press, 2007. – 880 p.
 6. D’Amico F. A polychromatic staining method for epoxy embedded tissue: a new combination of methylene blue and basic fuchsin for light microscopy // Biotech. Histochem., 2005; Vol. 80(5–6), pp.207-210.
 7. Guidelines for accommodation and care of animals (article 5 of the convention) approved by the multilateral consultation / Strasbourg, 15 June 2006, cons. 123 (2006).
 8. Петренко В.М. Анатомия легких у белой крысы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2013, № 10-3, с. 414-417; <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=4220>
 9. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург, ВмедА, 2011, 318 с.
 10. Боровиков В.П., Боровикова И.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows., М., Информ-издат. дом «Филин», 1997, 608 с.
 11. <http://medstatistic.ru/index.php>
 12. Calandra T., Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity // Nat. Rev. Immunol., 2003, vol. 3, p. 791–800. doi.org/10.1038/nri1200).
 13. Ohkawara T., Nishihira J., Takeda H. et al. Pathophysiological roles of macrophage migration inhibitory factor in gastrointestinal, hepatic, and pancreatic disorders // J. Gastroenterol., 2005, vol. 40(2), p. 117-122. doi: 10.1007/s00535-004-1526-3.
 14. Kang I., Bucala R. The immunobiology of MIF: function, genetics and prospects for precision medicine //

- Nat. Rev. Rheumatol., 2019, vol. 15, p. 427–437. doi.org/10.1038/s41584-019-0238-2.
15. Fan H., Kao W., Yang Y.H et al. Macrophage migration inhibitory factor inhibits the antiinflammatory effects of glucocorticoids via glucocorticoid-induced leucine zipper // *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66(8), pp. 2059-2070. doi: 10.1002/art.38689.
 16. Shimizu T. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the skin // *J. Dermatol. Sci.*, 2005, vol. 37(2), p.65-73. doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.08.007.
 17. Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): its essential role in the immune system and cell growth // *J. Interferon Cytokine Res.*, 2000, vol. 20(9), p. 751-762. doi: 10.1089/10799900050151012.
 18. Makita H., Nishimura M., Miyamoto K. et al. Effect of anti-macrophage migration inhibitory factor antibody on lipopolysaccharide-induced pulmonary neutrophil accumulation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, vol. 158(2), p.573-579. doi: 10.1164/ajrccm.158.2.9707086.
 19. Kobayashi M., Nasuhara Y., Kamachi A. et al. Role of macrophage migration inhibitory factor in ovalbumin-induced airway inflammation in rats // *Eur. Respir. J.*, 2006, vol. 27(4),p.726-734. doi: 10.1183/09031936.06.00107004.
 20. Lianping Shi, Xia Li, Jing Wang et al. Expression and significance of NF- κ B and MIF in lung tissue of silicon-stained rats // *Wei Sheng Yan Jiu*, 2020,vol. 49(6), p. 944-948. doi: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2020.06.012.
 21. Takahashi K., Koga K., Linge H.M. et al. Macrophage CD74 contributes to MIF-induced pulmonary inflammation // *Respir. Res.*, 2009, vol. 10(1), p.33. doi: 10.1186/1465-9921-10-33.
 22. Farr L., Ghosh S., Moonah S. Role of MIF Cytokine/CD74 Receptor Pathway in Protecting Against Injury and Promoting Repair // *Front Immunol.*, 2020, vol. 23;11, pp.1273. doi: 10.3389/fimmu.2020.01273.
 23. Xu L., Li Y., Sun H. et al. Current developments of macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitors // *Drug Discov Today*, 2013, vol. 18(11-12), pp. 592-600. doi: 10.1016/j.drudis.2012.12.013.

	<p>24. DiCosmo-Ponticello C.J., Hoover D., Coffman F.D. et al. MIF inhibits monocytic movement through a non-canonical receptor and disruption of temporal Rho GTPase activities in U-937 cells // Cytokine, 2014, vol. 69(1), p.47-55. doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.005.</p> <p>25. www.proteinatlas.org</p> <p>26. Yan X., Orentas R.J., Johnson B.D. Tumor-derived macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibits T lymphocyte activation // Cytokine, 2006, vol. 33(4), p. 188-198. doi:10.1016/j.cyto.2006.01.006.</p> <p>27. Lear T., Dunn S.R., McKelvey A.C. et al. RING finger protein 113A regulates C-X-C chemokine receptor type 4 stability and signaling // Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2017, vol. 313(5):C584-C592. doi: 10.1152/ajpcell.00193.2017. Epub 2017 Oct 4. Erratum in: Am J Physiol Cell Physiol. 2019 Apr 1;316(4):C582.</p> <p>28. Triantafilou K., Triantafilou M., Dedrick R.L. A CD14-independent LPS receptor cluster // Nat Immunol., 2001, vol. 4, p.38-45. doi: 10.1038/86342. Erratum in: Nat Immunol 2001 Jul;2(7):658.</p>
Tədqiqatın hazırki vəziyyəti	Başlanma mərhələsi
İşlə əlaqədar çap olunan məqalələr	
Abstrakt (Azərbaycanca)	
İşin adı:	Makrofaq miqrasiyası inhibitor faktoru (MİF) inyeksiyasından sonra ağciyərlərin morfoloji dəyişiklikləri və MİF ekspressiyası.
Problem:	Normada və müxtəlif patoloji vəziyyətlərdə ağciyərlərdə immun müdafiə reaksiyaları modulyatorları sekresiyasının kompleks təhlili müasir dövrdə xüsusi əhəmiyyətə malikdir. Ağciyərlərin müxtəlif tərkib hissələrində interleykinlər (sitokinlər), böyümə və inhibisiya faktorları ekspressiyasının (sintezi, sekresiyası və resepsiyasının) eksperimentdə patoloji vəziyyətlər modellərində və klinikada bir sıra bronxo-pulmonal xəstəliklərdə patogenetik roluna dair tədqiqatlar aparılmaqdadır [1]. Polifunksional sitokin olan “Makrofaq miqrasiyası inhibitor faktoru” (MİF) ekspressiyası normada

	<p>və MİF inyeksiyası şəraitində sistemli tədqiq edilməmişdir [2].</p> <p>Mövcud ədəbiyyatın təhlili göstərdi ki, “ağciyərlərdə MİF ekspressiyası” probleminin aşağıdakı aspektləri zəif araşdırılmış və ya heç öyrənilməmişdir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normada ağciyərlərdə MİF-produsentləri olan hüceyrələrin tipləri, miqdarı və histotopografik xüsusiyyətləri; • MİF-pozitiv, CD74-pozitiv və CXCR4 (CD184)-pozitiv hüceyrələrin immunhistokimyəvi və morfometrik parametrləri; • MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonra ağciyərlərin dinamikada morfoloji dəyişiklikləri; • MİF-in venadaxili inyeksiyasından sonra ağciyərlərdə MİF-, CD74- və CXCR4 (CD184)-pozitivliyin dinamikada dəyişiklikləri; • Ağciyərlərin eksperimental patologiyalarında MİF və onun reseptorlarının (CD74 və CD184) ekspressiyasının patogenetik və proqnostik rolu.
<p>Məqsəd:</p>	<p>Normada və MİF venadaxili inyeksiyasından sonra ağciyərlərdə MİF və onun reseptorlarının (CD74, CD184) ekspressiyasını kompleks morfoloji tədqiq etməkdir.</p>
<p>Material və metodlar:</p>	<p>Materiallar: Tədqiqat 3 qrupda cəmlənmiş seleksiya xətti bilinməyən 60 baş ağ siçovul üzərində (eksperimentdə) yerinə yetiriləcəkdir:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Norma (intakt heyvanlar); 2. “Müqayisə” (plasebo; yalnız fizioloji məhlulun venadaxili inyeksiyası); 3. “Əsas” (MİF venadaxili inyeksiyası). <p>“Norma” qrupuna ümumilikdə 12 baş sağlam və üzərində heç bir eksperiment müdaxiləsi aparılmayacaq ağ siçovul daxil ediləcəkdir.</p> <p>“Müqayisə (plasebo)” qrupu da 12 baş ağ siçovuldan ibarət olacaqdır. Heyvanların quyruq venasına 2,78 millilitr yalnız steril fizioloji məhlul yeridiləcəkdir. “Müqayisə” qrupu heyvanları, əsas qrupa uyğun şəkildə, hər dəfədə 2 baş olmaqla, fizioloji məhlul inyeksiyasından 2 saat, 2 gün, 3 gün, 7 gün, 15 gün və 30 gün sonra eksperimentdən çıxarılacaqdır.</p>

“Əsas” qrup. Bu qrup 36 baş ağ siçovuldan təşkil olunacaqdır. Heyvanlara quyruq venasına fizioloji məhlulda durulaşdırılmış MİF inyeksiya ediləcəkdir. 36 heyvanın hər birinə quyruq venasından 2,78 millilitr işçi məhlul inyeksiya ediləcəkdir. Yəni hər bir siçovul – 2,78 mikroqram MİF maddəsi alacaqdır. Sonra qrup, hər birində 6 heyvan olmaqla, 6 yarımqrupa bölünəcəkdir:

- 1) İnyeksiyadan 2 saat sonra;
- 2) İnyeksiyadan 2 gün sonra;
- 3) İnyeksiyadan 3 gün sonra;
- 4) İnyeksiyadan 7 gün sonra;
- 5) İnyeksiyadan 15 gün sonra;
- 6) İnyeksiyadan 30 gün sonra.

Metodlar: Tədqiqat gedişində histoloji, immunhistokimyəvi, transmission elektron-mikroskopik, morfometrik və statistik təhlil metodlarından istifadə ediləcəkdir.

Histoloji olaraq müvafiq parafin blokları kəsikləri aşağıdakı üsullar ilə boyanacaqdır:

hematoksilin-eozin, van-Gizon üsulu ilə pikrofuksin, 0,1%-li tripan abısı, 0,05%-li buferləşdirilmiş tionin [3].

İmmunhistokimyəvi olaraq müvafiq parafin bloklarının 2-3 mkm qalınlıqda seriya kəsikləri aşağıdakı əks-cisimlər ilə reaksiyalarda boyanacaqdır [4]:

1. Anti-MİF (MİF sekresiya edən hüceyrələr – MİF-produsentlər);
2. CD74 (MİF reseptorları);
3. Anti-CXCR4 (CD184; MİF reseptorlarının digər qrupu).

Elektron-mikroskopik təhlillərdə 0,1M fosfat buferi bazasında 2,5%-li qlütar aldehid + 2%-li paraformaldehid + 4%-li qlükoza + 0,1%-li pikrin turşusundan ibarət məhlulda fiksə olunmuş və sonda araldit-epon qarışığına gömülmüş 1 mm³-lik tikə bloklarının kəsikləri istifadə olunacaqdır [5]. Əvvəlcə 1,0 mkm-lik yarımnazik kəsiklər alınaraq ikiqat boyama üsulu ilə boyanmaqla işıq-optik təhlil ediləcəkdir [6]. Daha sonra seçilmiş mikrosahələrin 50-70 nm-lik ultranazik kəsikləri, müvafiq boyamalar şərti

	<p>ilə, 80,0 kv gərginlikdə JEM-1400 transmission elektron mikroskopunda (Yaponiya) tədqiq olunacaqdır.</p> <p>Heyvanlar təcrübədən dekapitasiya üsulu ilə çıxarılacaqdır. Eksperiment gedişində və material götürülərkən onurğalı təcrübə heyvanları ilə davranış qaydalarına dair Avropa Birliyi Konvensiyasının müvafiq tələblərinə ciddi əməl ediləcəkdir [7].</p>
Əsas qiymətləndirmə kriteriyaları:	<p>“Norma” göstəriciləri “referens baza”nı təşkil edəcəkdir. “Əsas qrup (MİF inyeksiyası)” heyvanlarında təcrübə gedişində hər bir müşahidə müddətinin göstəriciləri 3 digər göstərici ilə müqayisə ediləcəkdir:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) “Norma”; 2) Həmin qrupun əvvəlki müşahidə günü; 3) “Müqayisə (plasebo) qrupu”nun buna uyğun (eyni) müşahidə günü.
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları:	<p>“Müqayisə (plasebo)” qrupu heyvanlarının da eksperiment gedişində göstəriciləri “norma” (intakt) parametrləri ilə müqayisə ediləcəkdir.</p>
Açar sözlər:	<p>MİF, ağciyərlər, norma, intravenoz inyeksiya, morfoloji dəyişikliklər, immunhistokimya, elektron mikroskopiya</p>
İşin növü və dizaynı:	<p>Fundamental, elmi-nəzəri</p>
Abstract (in English)	
Name of study:	<p>Morphological alteration in the lungs and expression of MIF after administration of macrophage migration inhibitory factor (MIF).</p>
Background:	<p>A comprehensive analysis of the secretion of modulators of immune defense reactions in the lungs in normal conditions and under various pathological conditions is of particular importance in nowadays. Studies of the pathogenetic role of interleukins (cytokines), the expression of growth and inhibitory factors (synthesis, secretion and reception) in various components of the lungs on experimental models of pathological conditions and in a number of clinical cases of bronchopulmonary diseases are being carried out. [1]. Expression of the multifunctional cytokine “Macrophage migration inhibitor factor” (MIF) has not been</p>

	<p>systematically studied in the lungs under normal and MIF injection conditions [2].</p> <p>An analysis of the available literature has shown that the following aspects of the problem of “expression of MIF in the lungs” have been little or not studied at all:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Types, number and histotopographic characteristics of MIF-producing cells in the lungs; •Immunohistochemical and morphometric parameters of MIF-positive, CD74-positive and CXCR4 (CD184) - positive cells; •Morphological changes in lung dynamics after intravenous administration of MIF; •Changes in the dynamics of MIF-, CD74- and CXC4 (CD184) -positiveness in the lungs after intravenous administration of MIF; •Pathogenetic role of MIF and expression of its receptors (CD74 and CD184) in experimental lung pathologies.
<p>Objective:</p>	<p>A complex morphological study of the expression of MIF and its receptors (CD74, CD184) in the lungs in normal and after intravenous administration of MIF.</p>
<p>Material and methods</p>	<p>Materials: The study was performed on a white male outbred rats (experiment) with weight 200-250 gr. The study will include 60 white rats in 3 groups:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Norm (intact animals); 2. "Comparison" (placebo; intravenous saline only); 3. "Basic" (MIF intravenous administration). <p>The Norma group will include a total of 12 healthy white rats that will not be subjected to any experimental intervention.</p> <p>The placebo group will also consist of 12 white rats. Only 2.78 ml of sterile saline will be injected into the tail vein of the animal. Animals in the "comparison" group will be excluded from the experiment after 2 hours, 2 days, 3 days, 7 days, 15 days and 30 days after injection of saline, 2 rats at a time, according to the main group.</p> <p>The "main" group. This group will consist of 36 rats. Animals will be injected into the tail vein MIF with diluted in saline. Each of the 36 animals will receive 2.78 ml of</p>

working solution from the tail vein. In other words, each rat will receive 2.78 μg of MIF. Then the group will be divided into 6 subgroups of 6 animals each:

- 1) 2 hours after injection;
- 2) 2 days after injection;
- 3) 3 days after injection;
- 4) 7 days after injection;
- 5) 15 days after injection;
- 6) 30 days after injection.

Methods: during the study will be used histological, immunohistochemical, transmission electron microscopic, morphometric and statistical methods of analysis.

Histologically relevant sections of paraffin blocks will be stained in the following ways:

hematoxylin-eosin, picrofuchsin according to the Van Gieson method, 0,1% tripanin blue, 0,05% buffered thionine [3].

Immunohistochemically, serial sections of paraffin blocks in thick 2-3 μm will be stained in reaction with the following antibodies [4]:

1. Anti-MIF (MIF-secreting cells - MIF-producers);
2. CD74 (MIF receptors);
3. Anti-CXCR4 (CD184; another MIF receptor group).

Electron microscopic analysis based on 0.1 M phosphate buffer fixed in a solution of 2.5% glutaraldehyde + 2% paraformaldehyde + 4% glucose + 0.1% picric acid and finally immersed in araldite-epon mixture, then sections will be gained from blocks in size 1 mm³ [5]. Initially, semi-thin sections of 1.0 μm will be obtained, which will be subjected to light-optical analysis by double staining [6]. Then, ultrathin sections of selected microfields of 50-70 nm thick will be examined under a JEM-1400 transmission electron microscope (Japan) at a voltage of 80.0 kV with appropriate staining.

Animals will be removed from the experiment by decapitation. The relevant requirements of the European Convention on the Rules of Conduct with Experimental Vertebrates will be strictly observed during the experiment and when taking material [7].

Primary outcome:	Indicators of the "norm" will constitute a "reference base". In the course of the experiment on animals of the "main group (introduction of the MIF)", the indicators of each observation period will be compared with 3 other indicators: 1) "Norm"; 2) the previous day of observation of this group; 3) Corresponding (same) day of observation of the "placebo group".
Secondary outcome:	The performance of animals in the "comparison (placebo)" group will also be compared with "normal" (intact) parameters during the experiment.
Key words:	MIF, lungs, norm, intravenous administration, morphological changes, immunohistochemistry, electron microscopy
Study type and design:	Fundamental, scientific and theoretical

Sitologiya, embriologiya və histologiya

kafedrasının baş müəllimi, t.ü.f.d.

Əliyərbəyova A.Ə.