

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**QARACİYƏRİN İŞEMİK-REPERFUZİON ZƏDƏLƏNMƏSİ
ZAMANI LİMFOZİT, NEYTROFİL VƏ TROMBOZİTLƏRDƏ
BAŞ VERƏN METABOLİK DƏYİŞİKLİKLƏR**

İxtisas: 3243.01 – Patoloji fiziologiya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Sevinc Osman qızı Şahməmmədova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı-2024

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi Tədqiqat Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: əməkdar elm xadimi, tibb elmləri doktoru, professor **Qalib Şalon oğlu Qarayev**

Rəsmi opponentlər: tibb elmləri doktoru
Samirə Məmməd həsən qızı Yaqubova

tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Zemfira Vladimirovna Həsənova

tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Oruc Şəmsəli oğlu Mehrəliyev

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.07 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:

əməkdar elm xadimi, tibb elmləri doktoru, professor
Sabir Cahan oğlu Əliyev

Dissertasiya şurasının elmi katibi:

tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Aqil Həsən oğlu Orucov

Elmi seminarın sədri:

tibb elmləri doktoru, professor
Fikriyyə İbrahim qızı İbrahimli

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatına görə, planetin yaşlı əhalisinin üçdə biri qaraciyərin bu və ya digər xəstəliyindən əziyyət çəkir. Hazırda qaraciyərin ağır zədələnmələrinin, müxtəlif etiologiyalı diffuz xəstəliklərinin radikal müalicəsində dünya təcrübəsində transplantasiya, həmçinin qaraciyərin hissəvi rezeksiyası geniş istifadə olunur¹.

Qaraciyərin köçürülməsi yeni texnologiyalar əsasında həyata keçirilən mütərəqqi müalicə vasitəsi olsa da, bir sıra fəsadlarla müşayiət olunur². Bu fəsadlar içərisində qaraciyərin işemik-reperfuzion zədələnməsi (İRZ) daha çox əhəmiyyət kəsb edir. Qaraciyərin köçürülən hissəsində donordan götürüldükdən sonra işemiya baş verdiyi üçün orada bir sıra toksik metabolitlər əmələ gəlir³. Qan dövrənı bərpa olunduqdan sonra inkişaf edən işemik-reperfuzion sindrom əməliyyatdan sonrakı erkən mərhələdə qaraciyər çatışmazlığına səbəb olur.

Müəyyən edilmişdir ki, qaraciyərin İRZ immunoloji və morfoloji dəyişikliklərdən ibarət olub, orqanın mürəkkəb, kompleks patoloji və adaptiv reaksiyasıdır⁴. Qaraciyərdə İRZ inkişafında əsas patokimyəvi mexanizm oksidləşdirici stresdir⁵. Təxumada oksigenə

¹ Bayramov, N.Y. Qaraciyərin cərrahi xəstəlikləri. Bakı: Qismət, 2012, 327 s.

² Wojciechowski D. Retrospective evaluation of the efficacy and safety of belatacept with thymoglobulin induction and maintenance everolimus: a single-center clinical experience /D.Wojciechowski, S.Chandran, J.Y.Yang [et al] //Clinical transplantation, -2017. 31(9), e13042.

³ İskəndərov, E.A. Qaraciyərin işemik-reperfuzion sindromunun etiopatogenezinə müasir baxış //Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, -Bakı: -2012, №1, -s.12-15.

⁴ Domínguez-Andrés J. Bromodomain inhibitor I-BET151 suppresses immune responses during fungal-immune interaction /J.Domínguez-Andrés, A.V.Ferreira, T.Jansen [et al] //European journal of immunology, -2019. 49(11), -p.2044-2050.

⁵ Jaeschke H. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver /H.Jaeschke, A.Farhood, American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, -1991. 260(3), G355-G362.

olan tələbat və daxil olan oksigen arasında disbalans, həmçinin, qan cərəyanı bərpa olunduqdan sonra qaraciyər hüceyrələrində onun parsial təzyiqinin kəskin artması sərbəst radikalların (superoksid-anion, hidrogen peroksid, hidrokسيد radikalları) əmələ gəlməsinə əlverişli şərait yaradır, buda öz növbəsində lipidlərin peroksidləşmə prosesinin aktivləşməsinə və nəhayət hepatositlərin sellülyar və subsellülyar membran strukturunun alterasiyasına səbəb olur^{6,7}. Eyni zamanda müəyyən edilmişdir ki, oksigenin toxumalara çatdırılması ilə ona olan tələbat arasındakı nisbətə pozulmasına səbəb olan bütün vəziyyətlər qaraciyərin işemik zədələnməsini - hipoksik hepatiti (HH) törədə bilər⁸.

Qaraciyərdə İRZ zamanı oksigenin radikallarının artması nəticəsində ilk növbədə orqanizmdə hüceyrədaxili energetik potensial azalır. Eyni zamanda məlumdur ki, orqanizmdə enerji balansının formalaşması və bioenergetik proseslərin tənzimlənməsində zəngin mitoxondri kompleksinə malik olan qaraciyər mühüm rol oynayır⁹. Qaraciyərdə İRZ zamanı mikrosirkulyator, struktur və metabolik dəyişikliklər, apoptoz prosesin sürətlənməsi və hepatositlərin nekrozu nəticəsində orqanın çoxsaylı funksiyaları pozulur və qaraciyər çatışmazlığı baş verir^{10,11}.

Bütün bunlarla yanaşı qaraciyərdə İRZ zamanı orqanizmdə gedən bir sıra proseslər, xüsusilə qanın formalı elementlərində baş vermiş dəyişikliklər araşdırılmamışdır. Məlumdur ki, qan hüceyrələri daxili

⁶ Черняев, А.А. Цитохимическая активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных метаболическим синдромом/ А.А.Черняев, А.А.Демидов, Е.Н.Чернишева //Современные проблемы наука и образования,- 2015, №1-9, -с.9-14.

⁷ Хейхоу, Ф., Гематологическая цитохимия/ Ф.Хейхоу, Д. Кваглино //Медицинская Наука, -1983.- 319с

⁸ Cheezum M.K. Microvascular ischemia and the stress of impaired relaxation/ M.K.Cheezum, M.Marzilli //Atherosclerosis, -2014. 237(2), -p.379-380.

⁹ Cheng, M.-X. VEGF-C attenuates ischemia reperfusion injury of liver graft in rats/ M.-X.Cheng, J.-Z.Li, Y.Chen [et al] // Transplant immunology, -2019. 54, -p.59-64.

¹⁰ Cieutat, A.-M. Azurophilic granules of human neutrophilic leukocytes are deficient in lysosome-associated membrane proteins but retain the mannose 6-phosphate recognition marker/ A.-M. Cieutat, P. Lobel, J. August, [et al] // Blood, The Journal of the American Society of Hematology, -1998. 91(3), -p.1044-1058.

¹¹ Hamdorf, M. The potential of MicroRNAs as novel biomarkers for transplant rejection / M.Hamdorf, S.Kawakita, M.Everly // Journal of immunology research, -2017: 4072364

mühitin bir elementi kimi orqanizmin bütün fizioloji və patoloji proseslərində iştirak edir^{12,13} və buna görə İRZ zamanı limfosit, neytrofil və trombositlərdə baş verən metabolik dəyişikliklər qaraciyərin hissəvi rezeksiyası və transplantasiyasında vacib patogenetik həlgədir və öyrənilməsi vacibdir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Tədqiqatın obyektı Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzində vivarium şəraitində saxlanılan cinsi xətti bəlli olmayan 90 baş ağ siçovul olmuşdur.

Tədqiqatın predmeti intakt vəziyyətdə, HH, HH modeli fonunda müxtəlif müddətli işemiya və HH modeli fonunda müxtəlif müddətli işemiya yaradılmış və reperfuziya edilmiş heyvanların qan zərdabında qaraciyərin funksional aktivliyinin biokimyəvi göstəricilərinin və qanın formalı elementləri olan limfosit, neytrofil və trombositlərdə sitokimyəvi dəyişikliklərin öyrənilməsi olmuşdur.

Tədqiqatın məqsədi: Qaraciyərin hipoksik hepatit fonunda işemik-reperfuzion zədələnməsi zamanı yaradılmış işemiyanın müddətindən asılı olaraq limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi statusundakı dəyişikliklərin öyrənilməsi.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. İntakt vəziyyətində olan heyvanların periferik qan hüceyrələrində (limfosit, neytrofil, trombosit) sitokimyəvi göstəriciləri öyrənmək.
2. HH modeli yaradılmış heyvanların qanında limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi statusunu öyrənmək.
3. HH modeli fonunda yaradılmış işemiyanın müddətindən asılı olaraq qanda limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərində dəyişiklikləri araşdırmaq.
4. HH modeli fonunda işemiyanın davam etmə müddətindən asılı olaraq reperfuziyanın limfosit, neytorofil və trombositlərin

¹² Abe, Y. Hepatocellular protection by nitric oxide or nitrite in ischemia and reperfusion injury/ Y.Abe, I.Hines, G.Zibari [et al] //Archives of biochemistry and biophysics, -2009. 484(2), -p.232-237.

¹³ Circu, M.L. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis/ M.L.Circu, T.Y.Aw.// Free Radical Biology and Medicine, -2010. 48(6), -p.749-762.

metabolik göstəricilərinə təsirini müəyyən etmək.

5. HH modeli fonunda işemiya yaradılmış və reperfuziya edilmiş heyvanların qanında limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərində baş verən dəyişikliklərin müqayisəli təhlilini aparmaq.

Tədqiqat metodları: Tədqiqat apararkən təcrübə heyvanlarının götürülən qan nümunələrində biokimyəvi analiz üsulları ilə qaraciyərin funksional vəziyyətinin markerlərinin - alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) və qamma-qlutamil transferaza (QQT) fermentlərinin və ümumi bilirubinin (ÜB) səviyyəsi təyin edilmişdir.

Götürülən qan nümunəsinin formalı elementlərində (limfosit, neytrofil və trombositlərdə) sitokimyəvi metodlarla suksinat dehidrogenaza (SDG), nikotinamid-adenin-dinukleotid fosfat oksidaza (NADFO), mieloperoksidaza (MPO), turş fosfataza (TF), qələvi fosfataza (QF), qlikogen (QL) və fosfolipidlərin (FL) miqdarı təyin edilmişdir.

Təcrübələrdən alınmış kəmiyyət göstəricilərinin statistik hesablamaları üçün SPSS-22.0 paket proqramlarından istifadə olunmuşdur.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

1. HH fonunda qaraciyərdə yaradılmış işemiya-reperfuziya zamanı limfosit, neytrofil və trombositlərdə baş verən metabolik dəyişikliklər patoloji prosesin müddətindən asılı olaraq təzahür edir və uzunmüddətli işemiyadan sonra mitoxondrial və lizosomal fermentlərin depressiyası ilə müşayiət olunur.

2. HH fonunda qaraciyərdə yaradılmış işemiya-reperfuziya zamanı mitoxondrial və lizosomal fermentlərin səviyyəsində baş verən dəyişikliklər reperfuziyadan öncə olan işemiyanın müddətindən asılı olaraq müxtəlif istiqamətli və fazalı xarakter daşıyır.

3. HH fonunda qaraciyərdə yaradılmış işemiya və sonra reperfuziya zamanı limfosit, neytrofil və trombositlərdə hüceyrədaxili və hüceyrəxarici korrelyasiya əlaqələrinin gücü və istiqaməti işemiyanın müddətindən asılı olaraq dəyişir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi: Tədqiqat işində HH, HH fonunda müxtəlif müddətli işemiya və HH fonunda müxtəlif müddətli işemiya və sonra reperfuziya aparıldıqda limfosit, neytrofil və trombositlərdə hüceyrədaxili metabolik dəyişikliklər kompleks şəkildə öyrənilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, işemiya-reperfuziya nəticəsində qan hüceyrələrində baş vermiş sitokimyəvi göstəricilərin dəyişməsi müxtəlif istiqamətlidir və gedən dəyişikliklər ilə işemiya müddəti arasında korrelyativ əlaqə mövcuddur. Limfosit, neytrofil və trombositlərdə hüceyrədaxili və hüceyrəxarici dəyişikliklərin qarşılıqlı korrelyasiya əlaqələrinin gücü və istiqamətinin fazalı xarakter daşması işemiyanın müddətindən asılı olduğu aşkar edilmişdir.

Qaraciyərin postişemik - reperfuzion dövründə limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərinin dəyişməsi əsasında işemik-reperfuzion sindromun diaqnozu üçün daha informativ meyarlar müəyyənləşdirilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti: Ağ siçovullar üzərində aparılan təcrübələr zamanı müəyyən edilmişdir ki, HH modeli və bu modelin fonunda yaradılmış işemiya-reperfuziyadan sonra qanın formalı elementləri olan neytrofillər, limfositlər və trombositlərin funksiyasında ciddi dəyişikliklər baş verir.

Müəyyən edilmişdir ki, SDG ilə NADFO fermentləri arasında, QL ilə FL arasında dürüst və güclü korrelyativ əlaqə mövcuddur. Eyni zamanda, göstərilmişdir ki, bu korrelyativ əlaqələr sayəsində adı çəkilən fermentlər bir-birini induksiya etməklə qaraciyərin strukturunda ciddi dəyişikliklərə səbəb olurlar. Bütün bunlar işemiya-reperfuziya zamanı qaraciyəri zədələyici mexanizminə yeni aydınlıq gətirir.

Alınan nəticələr, işemiya-reperfuziya sindromunun qaraciyərə dağıdıcı təsirinin patogenezinə yeni yanaşma olmaqla bərabər, həmcinin onun müalicə planına adı çəkilən fermentlərin səviyyəsinin normallaşmağına xidmət edən preparatların əlavə edilməsinin nəzəri əsaslarını yaratmışdır. Qanda aparılan kompleks sitokimyəvi müayinələrlə donor qaraciyərində transplantasiya üçün götürülmüş hissədə sonra baş vermiş hipoksiya və işemiya nəticəsində inkişaf

edən metabolik pozulmalar vaxtında aşkar edilərək, baş verə biləcək ağırlaşmaların profilaktikası üçün nəzəri baza hazırlanmışdır. Qaraciyərdə postişemik-reperfuziya dövründə limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərinin dəyişməsi əsasında işemiya-reperfuziya sindromunun diaqnozu üçün daha informativ meyarlar müəyyənləşdirilmişdir.

Dissertasiya işinin aprobasiyası və tətbiqi. Dissertasiyanın materialları aşağıdakı elmi yığıncaqlarda müzakirə edilmişdir:

1.1st İnternational Rumi Pediatric Congress and 3rd project Congress. Konya, Turkey, 4-7 December, 2019.

2.Uluslararası Bilimsel araştırmalar Konqresi, Adana. 21-23 şubat, 2020.

3.8th İnternational Cevher Nesibe Health Science Conference, 19-20 november, 2021, İstanbul, Turkey.

4. 5th İnternational New York Confrans on Evolving Trends in İnterdisciplinary Research Practices held and April 3-5, 2022/Manhattan, New York City.

5. Middle East İnternational Conference on contemporary scientific studies-VII, 3-4 March 2022, Beirut Arab University, Lebanon.

6. 5th İnternational African Conference on Current Studies of Scienc. Technology Sosial Sciences 2-5 february, 2022, Cairo, Egypt.

7. 5th İnternational New York Acedemic Research Congress, 23-24 April, 2022.

8. ATU-nun ETM-nin Elmi-Metodik Şurasında. Bakı, 17.03.2022.

Dissertasiya mövzusu üzrə 15 elmi iş - 7 məqalə, onların 2 xaricdə nəşr olunan jurnalda çap edilmiş, 8 məruzə və tezis, onlardan 5 xaricdə olmaqla, beynəlxalq və respublika konfranslarında müzakirə edilmişdir.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiya işinin həcmi və strukturu: Dissertasiya kompüterdə yığılmış, 178 səhifədə (284.433 işarə) çap edilmiş və

girişdən (9.480 işarə), I fəsil ədəbiyyat icmalından (59.424 işarə), II fəsil material və metodlardan (18.520 işarə), şəxsi tədqiqatlarına aid fəslindən (63.445 + 55.797 + 12.724 işarə), yekun (22.867 işarə), nəticələrdən (1.594), praktik tövsiyələrdən (674), istifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Ədəbiyyat siyahısı (36.617 işarə) 196 mənbəni əhatə edir ki, bunlardan 4-ü azərbaycan, 27-i rus, 165-ü digər dillərdədir. Dissertasiya işi 23 cədvəl və 23 şəkil ilə illüstrasiya edilmişdir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat işi çəkisi 180-200 qram olan 90 baş cinsi xətti bəlli olmayan siçovul üzərində aparılmışdır. Təcrübələr Avropa Bioetika Cəmiyyətin qəbul etdiyi 86/09 EEC və LİNESCO (Paris) qaydalarına müvafiq aparılmışdır. Təcrübə heyvanlarında üç model yaradılmışdır. Onlardan biri HH modeli, digəri HH fonunda yaradılmış işemiya modeli və üçüncüsü - HH fonunda işemiya-reperfuziya modeli. HH modelinin yaradılması üçün kəskin massiv qanıtirmə üsulundan istifadə olunmuşdur və aşağıdakı kimi aparılmışdır: narkoz vəziyyətində olan təcrübə heyvanlarının ürəyinin punksiyası 4-5-ci qabırğa arasında sol parasternal xətt üzrə olan yerdə aparılır. Diametri 0,3 mm olan iynə döş sümüyünə perpendikulyar olaraq 5 mm dorzal yeridilir, şprisdə qan görünənə qədər mənfə təzyiq yaradılır. 2 ml/100qr/dəqiqə hesabı ilə 4-4,5 ml qan götürülür.

Qaraciyərdə işemiya modeli yaratmaq məqsədilə HH modeli yaradıldıqdan 24 saat sonra yenidən narkoz altında siçovulların qarın boşluğu orta kəsiklə açılmış və hepatoduodenal bağ 5,10,15 dəqiqə (müvafiq qruplarda) müddətində liqaturaya alınmışdır. Liqaturanı götürməklə reperfuziya modeli yaradılmışdır.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələrinə müvafiq olaraq bütün təcrübə heyvanları altı qrupa bölünmüşdür;

I - nəzarət qrupu (intakt vəziyyətdə olan 5 baş ağ siçovul);

II - HH modeli yaradılmış qrup (15 baş ağ siçovul). Hərəsində 5 baş olmaqla üç yarımqrupa bölünmüşdür: A - modelləsdirmədən 5

gün, B - modelləsdirmədən 10 gün, C - modelləsdirmədən 15 gün sonra;

III - HH fonunda işemiya modeli yaradılmış qrup (15 baş ağ siçovul). Hərəsində 5 baş olmaqla üç yarımqrupa bölünmüşdür: A- işemiyadan 5 dəqiqə, B- işemiyadan 10 dəqiqə, C- işemiyadan 15 dəqiqə ərzində;

IV - HH modeli fonunda 5 dəqiqəlik işemiyadan sonra reperfuziya aparılmış qrup (15 baş ağ siçovul). Hərəsində 5 baş olmaqla üç yarımqrupa bölünmüşdür: A- modelləsdirmədən 5 gün, B- modelləsdirmədən 10 gün, C- modelləsdirmədən 15 gün sonra;

V - HH modeli fonunda 10 dəqiqəlik işemiyadan sonra reperfuziya aparılmış qrup (15 baş ağ siçovul). Hərəsində 5 baş olmaqla üç yarımqrupa bölünmüşdür: A- modelləsdirmədən 5 gün, B- modelləsdirmədən 10 gün, C- modelləsdirmədən 15 gün sonra;

VI - HH modeli fonunda 15 dəqiqəlik işemiyadan sonra reperfuziya aparılmış qrup (15 baş ağ siçovul). Hərəsində 5 baş olmaqla üç yarımqrupa bölünmüşdür: A - modelləsdirmədən 5 gün, B - modelləsdirmədən 10 gün, C - modelləsdirmədən 15 gün sonra;

Qaraciyər funksiyasında və qan hüceyrələrində baş vermiş dəyişiklikləri dəyərləndirmək üçün təcrübə heyvanlarında tam ağrısızlaşdırma şəraitində orta kəsiklə qarın boşluğu açılmışdır və aşağı boş venadan qan alınmışdır. Götürülmüş qan nümunələrindən alınmış zərəddə ALT, AST və QQT fermentlərinin fəallığı və UB təyin edilmişdir. Götürülən qanın formalı elementlərində (limfosit, neytrofil və trombositlərdə) SDG, NADFO, MO, TF, QF, QL və FL miqdarının sitokimyəvi metodlarla təyin etmək üçün yaxmalar hazırlanmışdır.

Təcrübə heyvanlarında limfosit, neytrofil və trombositlərdə SDG və NADFO R.P. Nartsissov (1970) üsulu ilə, MPO-V.Y.Dvornik (1992), TF və QF M.Q. Shubic (1983), FL və QL isə McManus və Sheleham-story (1983) üsulu ilə təyin edilmişdir. Sitokimyəvi reaksiyaların nəticələri SDG və NADFO fermentlərində kəmiyyət üsulu ilə hər hüceyrəyə (50 hüceyrə) düşən qranulların sayına görə (qr/l, qr/n, qr/tr), MPO, TF, QF, QL və FL-də isə 100 hüceyrədə orta sitokimyəvi göstəriciyə (osg) əsasən Kaplow formulu təyin edilmişdir.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Sitokimyəvi göstəricilərin statistik işlənməsi zamanı SDG, NADFO, MPO, TF, QF, QL və FL paylanmasını səciyyələndirən orta sitokimyəvi göstərici ($M \pm m$) ilə yanaşı variasiya (V), asimmetriya (A) və eksess (E) əmsalları təyin edilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ

Aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, **HH modeli yaradılmış ağ siçovullarda** hipoksiya şəraitində hepatositlərin nekrozu nəticəsində hər üç fermentin fəallığında yüksəlmə qeyd edilmişdir (cədvəl 1., şəkil 1.). Belə ki, nəzarət qrupuna nisbətən A yarımqrupunda (5 gündən sonra) ALT səviyyəsi 2,6 dəfə ($p < 001$), B yarımqrupunda (10 gündən sonra) 4 dəfə ($p < 001$), C yarımqrupunda (15 gündən sonra) 3,1 dəfə ($p < 001$) artmışdır.

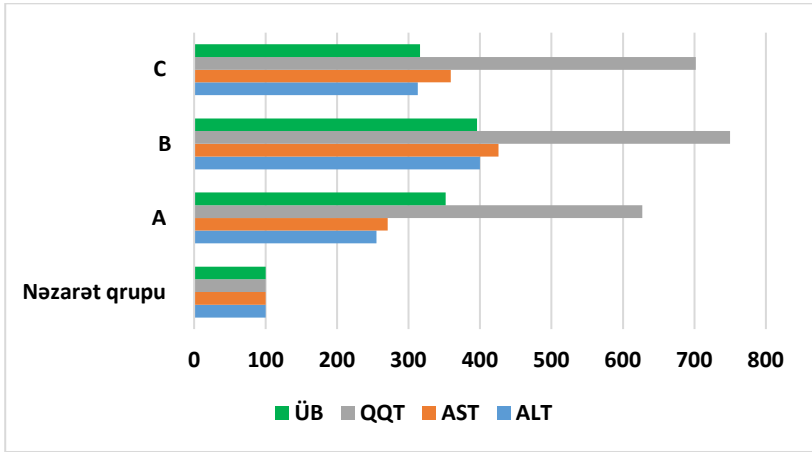
Cədvəl 1. HH modeli yaradıldıqdan sonra qaraciyərin funksional vəziyyətinin biokimyəvi göstəricilərin dəyişməsi .

Biokimyəvi göstəricilər	Statistik göstəricilər	Nəzarət qrupu	II qrupun yarımqrupları		
			A (5gün)	A (10 gün)	A (15gün)
ALT, v/l	$M \pm m$	134±6,2	342 ± 4,1	536±6,4	420±5,2
	min-max	(110-160)	(301– 386)	(485-584)	(390-456)
AST, v/l	$M \pm m$	142±10,0	385±4,6	606±7,8)	510±6,2
	min-max	(92-204)	(326-440)	(540-674)	(460-570)
QQT, v/l	$M \pm m$	7,2±0,3	45,2±1,4	54,0±1,8	50,6±1,6
	min-max	(6,8-8,8)	(38,1-52,0)	(46,2-62,0)	(44,0-56,2)
ÜB, mk mol/l	$M \pm m$	2,04±0,12	7,2±0,14	8,08±0,15	6,45±0,12
	min-max	(1,56-2,65)	(6,4-8,0)	(7,4-8,6)	(6,01-6,91)

Qeyd: Nəzarət qrupla müqayisədə bütün göstəricilər etibarlı yüksəkdir ($p < 0,01$)

AST fəallığında da A yarımqrupunda nəzarət qrupla müqayisədə 2,7 dəfə ($p < 001$), B yarımqrupunda 4,3 dəfə ($p < 001$), C yarımqrupunda 3,6 dəfə ($p < 001$) yüksəlmə aşkar edilmişdir. QQT yarımqruplar üzrə etibarlı olaraq ($p < 0,01$) daha kəskin dəyişmiş və

A yarımqrupunda nəzarət qrupuna nisbətə 6,3 dəfə, B yarımqrupunda 7,5 dəfə və C yarımqrupunda 7,0 dəfə çox olmuşdur.



Şəkil 1. HH modeli yaradıldıqdan sonra qaraciyərin funksional vəziyyətinin biokimyəvi göstəricilərin dinamikası.

Ümumi bilirubinin səviyyəsi A yarımqrupunda 3,5 dəfə, B yarımqrupunda 3,9 və C yarımqrupunda 3,3 dəfə yüksəlmişdir.

HH modeli yaradılmış ağ siçovulların qanında limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərinin dəyişiklikləri aşağıdakı kimi olmuşdur. Hər üç yarımqrupda limfositlərin sitokimyəvi göstəricilərindən SDG (35,5%; 64,5%; 103,2%), NADFO (32,2%; 64,3%; 110,7 %) və TF (23,5%; 31,1%; 43,4%) fəallığında nəzarət qrupuna nisbətən etibarlı yüksəlmə olmuşdur. C yarımqrupunda mitoxondrial fermentlərin fəallığı 2 dəfədən çox artmışdır. Eyni istiqamətli dəyişikliklər QL (12,5%; 37,5%; 53,1%) və FL (14,8%; 37%; 57,4%) səviyyəsində də müşahidə olunmuşdur. HH modeli yaradılmış ağ siçovullarda limfositlərin sitokimyəvi göstəricilərində baş verən dəyişikliklər eyni istiqamətli olub, patoloji prosesin müddətindən asılı olaraq təzahür edirdi.

HH modeli yaradılmış ağ siçovulların qanında neytrofillərin sitokimyəvi göstəriciləri bütün yarımqruplarda yüksək olmuşdur. SDG fəallığı A yarımqrupunda 37,1%, B yarımqrupunda 64,5%, C yarımqrupunda isə 103,9% yüksəlmişdir. Analoji

qanunauyğunluqlar NADFO fəallığında da qeyd edilmişdir. Yarımqruplara müvafiq olaraq bu fermentin fəallığı 38,7%, 73,7% və 117,1% artmışdır. Bunlara uyğun nəticələr TF fəallığında da aşkar edilmişdir (50,0%; 82,4%; 102,9%). C yarımqrupunda mitoxondrial və lizosomal fermentlərin (SDG, NADFO, TF) fəallığı nəzarət qrupu ilə müqaisədə 2 dəfədən çox artmışdır. Həmçinin, MPO (8,0%;13,6%; 20,9%), QF (15,9%; 22,1%; 30,3%), QL(14,7%; 26,5%; 41,2%) və FL(21,8%; 28,2%; 45,5%) fəallığında da artma qeyd edilmişdir.

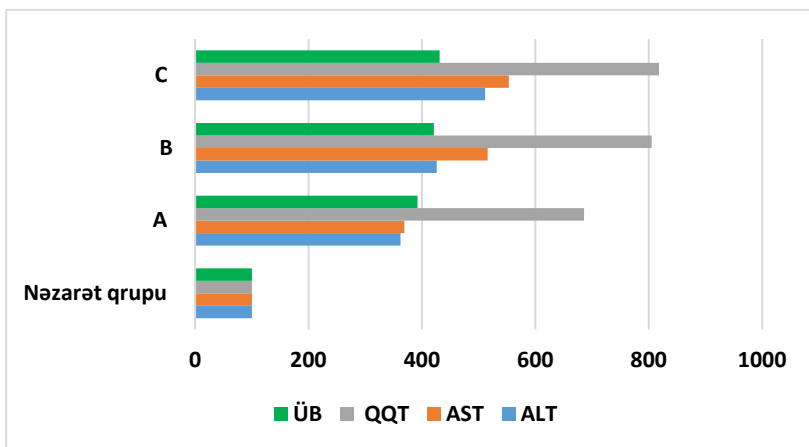
Trombositlərdə SDG fəallığı A yarımqrupunda cəmi 20,0%, B yarımqrupunda 65,0% və C yarımqrupunda 80,0% yüksəlmişdir. Eyni səviyyəli nəticələr NADFO fəallığında da qeyd edilmişdir: yarımqruplara müvafiq olaraq NADFO fəallığı 22,2%, 55,6%, 88,9% artmışdır. Eləcə də TF fəallığı 34,1%, 51,2%, 58,5% yüksəlmişdir. C yarımqrupunda mitoxondrial və lizosomal fermentlərin (SDG, NADFO, TF) fəallığı nəzarət qrupuna nisbətən yüksək idi. Həmçinin, QF 33,3%-88,9% arasında dəyişmiş. Müvafiq yarımqruplarda nəzarət qrupu ilə müqaisədə QL fəallığı 25,0%, 58,3%, 70,8%; FL fəallığı isə 17,4%, 41,3% və 56,5% çox idi. Beləliklə, HH modeli yaradılmış siçovulların qanın formalı elementlərində hüceyrədaxili metabolizmdə ciddi, mürəkkəb və çoxkomponentli (mitoxondrial, lizosomal, peroksidazosomal) dəyişikliklərin baş verir.

Tədqiqatın növbəti mərhələsində **HH modeli fonunda 5, 10 və 15 dəqiqəlik yaradılmış işemiyadan sonra** qaraciyərin biokimyəvi göstəriciləri və qanın formalı elementlərində sitokimyəvi göstəriciləri öyrənilmişdir. Bu qrupda aparən tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, hipoksiya şəraitində yaradılmış işemiyadan sonra qaraciyərin hər üç fermentin fəallığında daha qabarıq yüksəlmə qeyd edilmişdir (cədvəl 2., şəkil 2.). Beləki, A yarımqrupunda ALT və AST fəallığı 3,6 dəfə, QQT səviyyəsi isə 6,8 dəfə, B yarımqrupunda ALT–4 dəfə, AST-5 dəfə, QQT isə 8 dəfədən çox artmışdır. C yarımqrupunda ALT və AST fəallığı 5 dəfədən, QQT səviyyəsi isə 8,2 dəfə yüksək olmuşdur. Ümumi bilirubinun konsentrasiyası da bütün yarımqruplarda nəzarət qrupla müqayisədə yüksək olmuşdur (müvafiq olaraq 3,9 dəfə, 4,2 dəfə və 4,3 dəfə).

Cədvəl 2. HH fonunda yaradılmış müxtəlif müddətli işemiyadan sonra qaraciyərin funksional vəziyyətinin biokimyəvi göstəricilərin dəyişməsi.

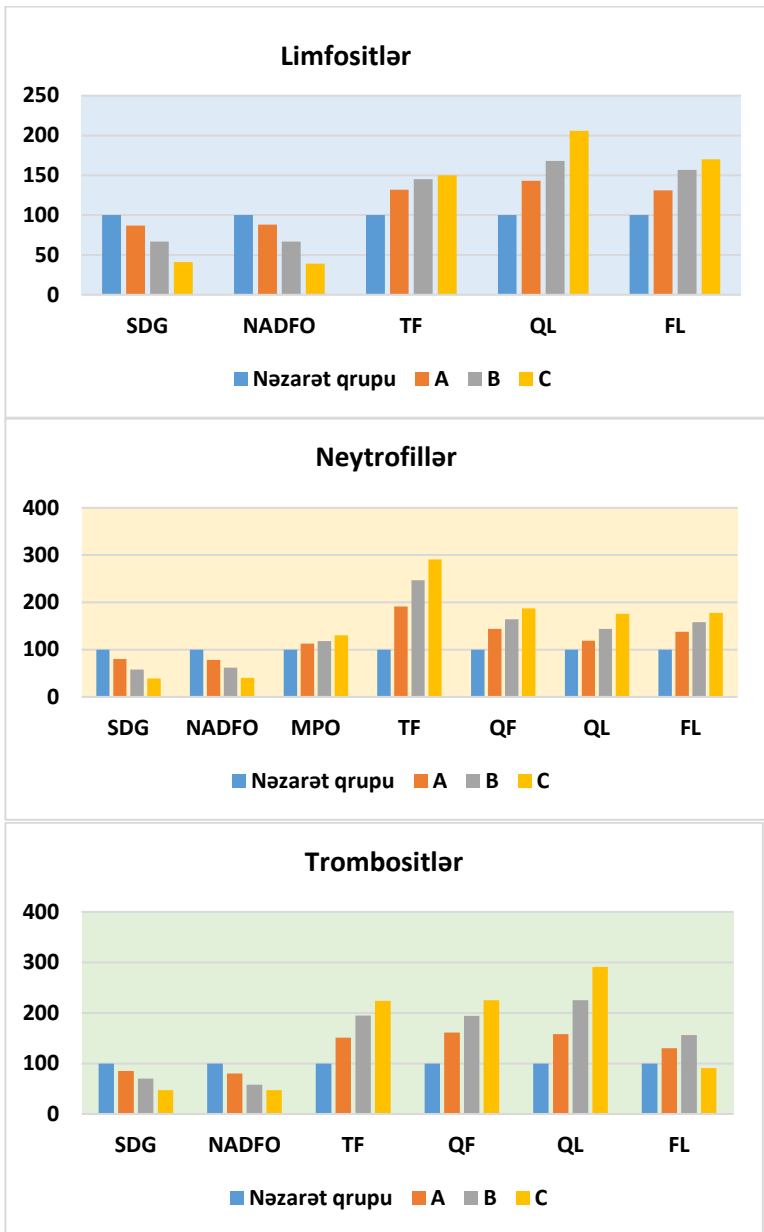
Biokimyəvi göstəricilər	Statistik göstəricilər	Nəzarət qrupu	III qrupun yarımqrupları		
			A (5dəqiqə)	A (10dəqiqə)	A (15dəqiqə)
ALT, v/l	M±m	134±6,2	486±5,4	572±6,5	686±7,8
	min -max	110-160	410-530	510-636	614-751
AST, v/l	M±m	142±10,0	524±6,9	734±8,6	786±8,8
	min -max	92-204	456-594	650-812	710-850
QQT, v/l	M±m	7,2±0,3	49,4±1,8	58,0±2,1	58,9±1,9
	min -max	6,8-8,8	43,5-60,0	54,0-65,4	52,5-64,6
ÜB, mk mol/l	M±m	2,04±0,12	8,0±0,13	8,6±0,14	8,8±0,14
	min -max	1,56-2,65	7,5-8,6	8,0-9,2	8,1-9,4

Qeyd: Nəzarət qrupla müqayisədə bütün göstəricilər etibarlı yüksəkdir ($p<0,01$)



Şəkil 2. HH fonunda yaradılmış işemiyadan sonra qaraciyərin funksional vəziyyətinin biokimyəvi göstəricilərin dinamikası.

HH fonunda yaradılmış müxtəlif müddətli işemiyadan sonra qanda limfositlərin sitokimyəvi göstəricilərində baş vermiş dəyişikliklər müxtəlif istiqamətli olmuşdur (şəkil 3.). Belə ki, nəzarət qrupla müqayisədə yarımqruplara müvafiq olaraq SDG (13,0%; 32,3%; 58,1%) və NADFO (12,5%; 32,1%; 60,8%) fəallıqlarında dinamikada azalma, TF (132,4%-151,0%), QL (143,8%-206%) və



Şəkil.3. HH fonunda yaradılmış işemiyadan sonra limfosit, neytrofil və trombositlərdə sitokimyəvi göstəricilərin dəyişməsi

FL (131,5%-170,4%) fəallıqlarında əksinə, artma olmuşdur. C yarımqrupunda SDG və NADFO fermentlərinin fəallıqlarının intakt vəziyyətlə müqayisədə 2 dəfə azalması fermentlərin bu depressiya vəziyyəti ciddi struktur dəyişikliklər ilə müşahidə olunmuşdur. Bu zaman TF fəallığında, QL və FL orta sitokimyəvi göstəricilərində intakt vəziyyətlə müqayisədə artma qeyd edilmişdir. TF fəallığında tipik aktivliyə malik limfositlərin defisiti (mənfi eksess əmsalı) qeyd edilmişdir.

Eləcə də HH fonunda yaradılmış müxtəlif müddətli işemiyadan sonra limfositlərin sitokimyəvi göstəricilərində baş verən dəyişikliklərə uyğun dəyişikliklər neytrofillərdəki fermentlərin fəallığında da müşahidə edilmişdir. Belə ki, SDG və NADFO fermentlərinin fəallığında azalma olmuşdur; bu azalma daha çox C yarımqrupunda nəzərəçarpan olmuşdur. Bunların əksinə olaraq, MPO fəallığında bir qədər artma müşahidə edilmişdir. Neytrofillərin mitoxondrial və peroksidazosomal fermentlərində baş verən bu dəyişikliklər struktur göstəricilərində yüksək asimmetriya ($>0,90$) və mənfi eksess əmsalları (-0,10; -0,16) ilə müşayiət olunurdu. Qeyd olunanlarla yanaşı, lizosomal ferment olan TF fəallığı yarımqruplarda müvafiq olaraq (191,2%; 247,1%; 191,2%), QF (144,1%; 164,1%; 187,7%), QL (119,1%-176,5%) və FL (138,2%-178,2%) orta sitokimyəvi göstəricilərində zəif etibarlı dəyişikliklər müşahidə olunmuşdur. Bu dəyişikliklər lizosomal fermentlərdə yüksək asimmetriya və mənfi eksess əmsalları ilə təzahür etmişdir, yəni tipik fəallığa malik neytrofillərin azalmasını göstərir.

Analoji qanunauyğunluqlar HH fonunda yaradılmış müxtəlif müddətli işemiyadan sonra trombositlərin fəallıqlarında da qeyd edilmişdir. Trombositlərin hüceyrədaxili mübadiləsində ciddi dəyişikliklər baş vermişdir. Belə ki, SDG (15%; 30%; 52,5%) və NADFO (19,4%; 41,7%; 52,8%) fəallığında azalma, TF (151,2%; 195,9%; 224,2%), QF (161,1%; 194,4%; 225%), QL (158,3%; 225%; 297,7%) və FL (130,4%; 156,5%; 191,3%) fəallıqlarında isə artma müşahidə olunmuşdur. HH fonunda yaradılmış işemiya zamanı trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərində baş verən dəyişikliklər bu hüceyrələrin çoxsaylı funksiyalarının dəyişməsi üçün şərait yaradır.

Beləliklə, HH fonunda yaradılmış işemiya zamanı dövredən limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərində müəyyən edilən dəyişikliklər bu hüceyrələrin çoxsaylı funksiyasına müvafiq olaraq baş vermiş cavab reaksiyaları kimi qiymətləndirilir.

Tədqiqatın növbəti mərhələsində **HH fonunda 5, 10 və 15 dəqiqəlik yaradılmış işemiya və sonra reperfuziya edilmiş** heyvanların hər üç qan hüceyrəsində baş verən metabolik dəyişikliklər öyrənilmişdir. Bu tədqiqatlar göstərmişdir ki, İRZ zamanı əsas qruplarda (IV,V,VI) nəzarət qrupu ilə müqayisədə limfositlərin mitoxondrial (SDG, NADFO) və lizosomal (TF) fermentlərinin orta sitokimyəvi göstəriciləri müxtəlif istiqamətli dəyişir. Belə ki, IV qrupda qısamüddətli (5 dəqiqəlik) işemiyadan sonra nəzarət qrupla müqayisədə yarımqruplara müvafiq olaraq SDG (101,2%; 48,4%; 25,8%) və NADFO fəallığı (108,9%; 60,0%; 24,4%) artmış, V və VI qruplarda isə işemiyadan (10 və 15 dəqiqəlik) sonra etibarlı olaraq kəskin azalma ($p<0,01$) müşahidə olunmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, SDG və NADFO fəallığında ($p<0,01$) qeyd edilmiş dəyişikliklər işemiyanın müddətindən asılı olaraq fazalı xarakter daşıyır. Tədqiqat apardığımız IV,V,VI qrup heyvanların bütün yarımqruplarında İRZ zamanı limfositlərdə TF fəallığında etibarlı azalma ($p<0,01$) aşkar edilmişdir. Bunlarla yanaşı, limfositlərdə QL və FL səviyyəsində müşahidə olunan dəyişikliklər IV,V və VI qruplarda eyni istiqamətli olmaqla, etibarlı olaraq kəskin yüksəlmişdir.

Reperfuziyadan öncə aparılmış işemiyanın müddəti artdıqca limfositlərin struktur göstəricilərində qabarıq dəyişikliklər müşahidə olunmuşdur. Daha nəzərəçarpan dəyişikliklər 10 dəqiqəlik işemiyadan sonra reperfuziya aparılmış heyvanlarda 10 gündən sonra (B yarımqrupu) SDG, NADFO və TF fəallığında yüksək asimmetriya fonunda (A-SDG=1,10; A-NADFO=1,19) mənfi eksess ($E=SDG=-0,30$; $E=NADFO=-0,21$; $E=TF=-0,16$) müşahidə olunmuşdur. VI qrupda 15 dəqiqəlik işemiyadan sonra reperfuziya aparılmış siçovullardan müxtəlif müddətlərdə (5,10,15 gün sonra) götürülmüş qanın nümunələrində limfositlərində struktur göstəricilərində baş verən dəyişikliklər V qrupla müqayisədə daha qabarıq dəyişmişdir. NADFO fəallığında yüksək variabellik ($V>56,0$) və asimmetriya

($A > 1,28$) fonunda tipik fəallığa malik hüceyrələrin defisiti (mənfi eksess ($E_{NADFO} = -0,22; -0,25; -0,30$) qeyd olunmuşdur.

Qaraciyərin İRZ zamanı limfositlərin mitoxondrial (SDG), (NADFO) və lizosomal (TF) fermentlərində baş verən dəyişikliklər işemiyanın müddətindən və reperfuziyadan sonrakı dövrdən asılı olaraq müxtəlif istiqamətli və fazalı xarakter daşıyır. Bu dəyişikliklər QL nisbi yüksək səviyyəsi fonunda baş verir ki, bu da hüceyrədə qlikogenezin aktivləşdiyini göstərir.

Aparılan tədqiqatların nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, İRZ zamanı əsas qruplarda (IV, IV, VI) nəzarət qrupu ilə müqayisədə neytrofillərdə oksidləşmə-reduksiya fermentlərinin (SDG, NADFO, MPO) orta sitokimyəvi göstəricilərində baş verən dəyişikliklər müxtəlif istiqamətli olmuşdur. IV qrup ağ siçovullarda qısamüddətli işemiyadan (5 dəqiqə) sonra nəzarət qrupu ilə müqayisədə yarımqruplara müvafiq olaraq SDG fəallığında (101,6%; 50,0%; 37,4%), NADFO fəallığında (94,3%; 40,9%; 35,6%) artma, V və VI qruplarda (10 və 15 dəqiqəlik) isə işemiyadan sonra etibarlı olaraq kəskin azalma aşkarlanmışdır. Bütün bunlarla yanaşı, IV, V və VI qrupların yarımqruplarında qaraciyərin İRZ zamanı neytrofillərdə MPO və TF fəallığında azalma ($p < 0,01$) qeyd edilmişdir. MPO fəallığında müşahidə olunan dəyişikliklər işemiya və reperfuziyadan sonrakı müddətdən asılı olaraq baş verir: IV, IV, VI qrupların A yarımqruplarına aid neytrofillərin orta sitokimyəvi göstəricilərində qeyd olunan aşağı fəallıq sonrakı günlər daha da artır və nəzarət qrupundan kəskin fərqlənir ($p < 0,01$). TF fəallığında qeyd olunan dəyişikliklər bir istiqamətli olmaqla, işemiya müddətindən asılı olaraq reperfuziyadan sonrakı dövrdə azalır. Bu səviyyə V qrupun C yarımqrupunda nəzarət qrupu ilə müqayisədə 2 dəfə, VI qrupun bütün yarımqruplarında isə 3-3,5 dəfə aşağı olmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, TF cavan neytrofil qranulositlər üçün xarakterik lizosomal ferment olub, metabolik funksiyanı yerinə yetirməklə hüceyrədaxili proseslərin gərginliyini əks etdirir. Müşahidə olunan dəyişikliklər işemiya və reperfuziyadan sonrakı müddətdən asılı olaraq baş verir. İRZ zamanı neytrofillədə QF səviyyəsi IV qrup ağ siçovullarda nəzarət qrupla müqayisədə nisbətən aşağı, V və VI qruplarda isə etibarlı yüksək səviyyə, V qrupun C yarımqrupunda və

VI qrupun bütün yarımqruplarında aşkar edilirdi. QL səviyyəsinin artması, çox güman ki, hüceyrədə qlikoneogenezin və sintez proseslərin aktivləşməsi ilə əlaqədardır. Qaraciyərdə İRZ zamanı neytrofillərdə QL və FL səviyyəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə yüksək səviyyədə olmuşdur ($p < 0,01$). Neytrofil qranulositlərin sitokimyəvi statusunda baş verən dəyişikliklər bu hüceyrələrin çoxsaylı funksiyalarının adekvatlığına şərait yaradır.

Qaraciyərdə İRZ zamanı IV, IV və VI qrupların təcrübə heyvanlarının trombositlərində mitoxondrial fermentlərin (SDG və NADFO) göstəricilərində qruplar üzrə getdikcə azalmalar müşahidə olunmuşdur. Müşahidə olunan eyni istiqamətli azalma VI qrupun B və C yarımqruplarında ($p < 0,01$), VI qrupun hər üç yarımqrupunda qeyd edilirdi ($p < 0,01$). İşemiyanın müddəti artdıqca trombositlərin struktur göstəricilərində gedən dəyişikliklər daha da dərinləşir. 10 dəqiqəlik işemiyadan sonra aparılan reperfuzya təcrübə heyvanlarının trombositlərində 5 gündən sonra SDG variabelliği 2 dəfə ($V\text{-SDG}=70,0$), asimmetrikliliyi 1,5 dəfə ($A\text{-SDG}=0,94$), tipik fəallıqlı hüceyrələrin defisiti 1,5 dəfə artmışdır ($F\text{-SDG}=0,84$). Analoji dəyişikliklər NADFO fəallığında da qeyd edilmişdir. 15 dəqiqəlik işemiyadan sonra reperfuzyanın (VI qrup) müxtəlif müddətlərində götürülmüş qanda (5,10,15 gün sonra) trombositlərin struktur göstəricilərində V qrupda daha qabarıq dəyişikliklər müşahidə edilirdi. VI qrupun bütün yarımqruplarında SDG və NADFO fəallığında yüksək variabellik ($V\text{-SDG} \geq 90,0$; $V\text{-NADFO} \geq 70,0$), qabarıq asimmetriya ($A\text{-SDG} \geq 1,12$; $A\text{-NADFO} \geq 0,96$) və tipik fəallığa malik hüceyrələrin defisiti ($E\text{-SDG} \geq -0,31$; $E\text{-NADFO} \geq -0,25$) aşkar edilmişdir.

Trombositlərin lizosomal fermentlərinin (TF və QF) fəallığında də kəskin dəyişikliklər müşahidə edilmişdir. Qısamüddətli işemiyadan sonra reperfuzyaya cavab olaraq TF və QF fəallığında artma müşahidə edilib. Reperfuzyadan sonrakı müddətdən asılı olaraq (5,10,15 gün) bu göstəricilərin səviyyəsi tədricən artmış və 15 gündən sonra götürülmüş qanda daha çox olmuşdur. Yüksək etibarlı fərq 15 dəqiqəlik işemiyadan sonra reperfuzya aparılmış siçovulların (VI qrup) bütün yarımqruplarında qeyd olunmuşdur. Fosfotazaların orta tipik sitokimyəvi göstəricilərində müəyyən edilən dəyişikliklər

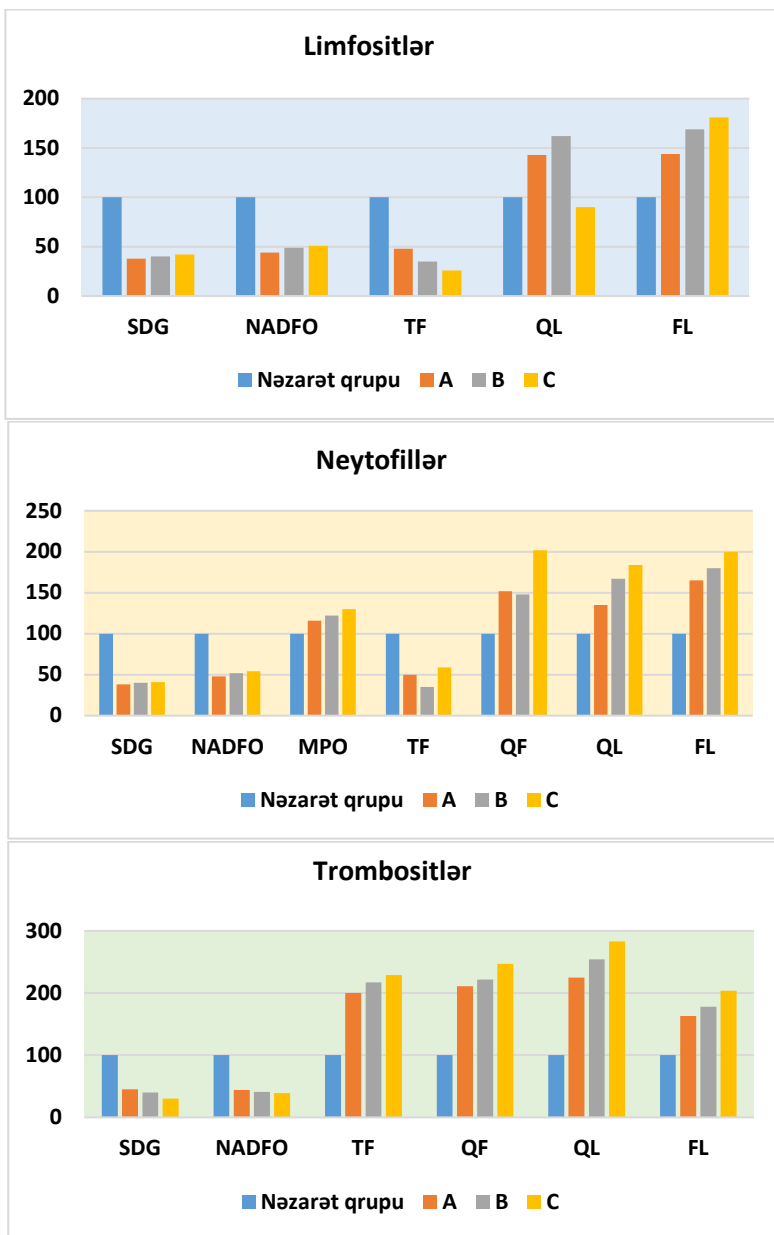
struktur göstəricilərində yüksək variabellik, aşağı fəallığa malik hüceyrələrin üstünlük təşkil etməsi və tək-tək yüksək hiperaktiv və aşağı aktivliyə malik trombositlərin olması ilə müşayiət edilmişdir. Fosfotazaların stabil yüksək fəallığı lizosomal membranın destabilizasiyasını və trombositlərdə katabolik proseslərin artdığını əks etdirir. Mitoxondrial və lizosomal fermentlərlə yanaşı, qan lövhəciklərinin strukturunun formalaşmasında mühüm rol oynayan FL və QL sitokimyəvi göstəricilərində də kəskin dəyişikliklər qeyd edilmişdir. FL və QL sitokimyəvi səviyyələrində baş verən dəyişikliklər eyni istiqamətli olmuş və intensivliyi işemiyanın müddətindən asılı olaraq təzahür etmişdir.

Beləliklə, aparılan təcrübələrin yekün təhlili göstərmişdir ki, qaraciyərin İRZ zamanı limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərinin ən ciddi dəyişiklikləri uzunmüddətli işemiyadan sonra baş verir (şəkil 4.).

Qaraciyərin İRZ zamanı dövr edən limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəriciləri arasında mövcud olan korrelyasiya əlaqələrinin təhlili aşağıdakıları göstərmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, limfosit, neytrofil və trombositlərdə hüceyrədaxili korrelyasiya əlaqələrinin gücü və istiqaməti əsasən sitokimyəvi göstəricilərin lokalizasiyası (mitoxondrial, lizosomal) və funksiyasından asılıdır. Etibarlı və güclü korrelyasiya əlaqələri ($r \geq 0,50$) SDG və NADFO arasında, QL və FL arasında, TF ilə QL arasında qeyd edilir. Əks istiqamətli (mənfi) əlaqələr mitoxondrial fermentlərlə (SDG, NADFO) lizosomal fermentlər (TF, QF), həmçinin, QL və FL arasında müəyyən edilmişdir.

Aşkar edilən korrelyasiya əlaqələrinin gücü işemiyanın müddətindən asılı olaraq artmışdır. 15 dəqiqəlik işemiyadan sonra limfositlərdə korrelyasiya əlaqələrinin gücü xeyli artmış, sıx və yüksək etibarlı əlaqə ($r \geq 0,65$; $p < 0,01$) SDG ilə NADFO arasında ($r = 0,76$; $p < 0,01$), TF ilə FL arasında ($r = 0,69$; $p \leq 0,01$), QL ilə FL arasında ($r = 0,70$; $p \leq 0,01$) müəyyən edilmişdir. Əks istiqamətli (mənfi) korrelyasiya SDG və QL arasında ($r = -0,52$; $p < 0,01$), SDG ilə TF arasında ($r = -0,47$; $p < 0,05$) qeyd edilmişdir.

Neytrofillərdə hüceyrədaxili korrelyasiya əlaqələrinin istiqaməti limfositlərdəki kimi və daha güclü olmuşdur. Trombositlərdə



Şəkil 4. HH modeli fonunda qaraciyərdə 15 dəqiqəlik işemiyadan sonra reperfuzya aparılmış siçovullarda qanın formalı elemntlərində sitokimyəvi göstəricilərin dəyişməsi.

hüceyrədaxili korrelyasiya əlaqələri limfosit və neytrofillərdə müəyyən edilən analogi əlaqələrdən ciddi fərqlənməmişdir.

Aparılan tədqiqatlara əsasən alınan nəticələrin yekun təhlili bu fikirləri söyləməyə imkan verir. HH fonunda yaradılmış işemiya zamanı dövredən limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərində müəyyən edilən dəyişikliklər həmin hüceyrələrin çoxsaylı funksiyalarına müvafiq olaraq baş vermiş patoloji prosesə cavab reaksiyaları kimi qiymətləndirilir.

HH fonunda yaradılmış işemiya- reperfuziya zamanı qanda limfositlərin sitokimyəvi göstəricilərində baş verən dəyişikliklər müxtəlif istiqamətlidir. 15 gün sonra götürülmüş qanda SDG və NADFO fəallığının 2 dəfə azalması və hüceyrə daxilində ciddi struktur dəyişiklikləri ilə müşayiət olunur. TF, QL və FL orta sitokimyəvi göstəricilərində artma və tipik aktivliyə malik limfositlərin defisiti qeyd olunur.

HH fonunda yaradılmış işemiya - reperfuziya zamanı limfositlərin sitokimyəvi göstəricilərində baş verən dəyişikliklər neytrofillərdə də müşahidə edilir. Belə ki, SDG və NADFO fermentlərinin fəallığında azalma (C yarımqrupunda daha nəzərəçarpan), MPO fəallığında əksinə, bir qədər artma aşkar edilir. Neytroflərin mitoxondrial və peroksidazosomal fermentlərində baş verən bu dəyişikliklər hüceyrələrin struktur göstəricilərində yüksək asimmetriya ($>0,90$) və mənfi eksess əmsalları ($-0,20$; $-0,16$) ilə müşayiət olunurdu. Qeyd olunanlarla yanaşı, QF, QL və FL orta sitokimyəvi göstəricilərində isə bir qədər zəif dürüst artma müşahidə olunub. Bu dəyişikliklər lizosomal fermentlərdə yüksək asimmetriya və mənfi eksess əmsalları ilə təzahür etmişdir və bunlar tipik fəallığa malik neytrofillərin azalmasını göstərir.

Analogi qanunauyğunluqlar HH fonunda yaradılmış işemiya zamanı trombositlərin fəallıqlarında da aşkar edilmişdir və trombositlərin də hüceyrədaxili mübadiləsində ciddi dəyişikliklərdən xəbər verir.

Qaraciyərin İRZ zamanı hüceyrə daxili korrelyasiya əlaqələri hüceyrədə yerləşən müxtəlif struktur komponentlərinin funksional vəziyyətini və onlarda gedən mürəkkəb proseslərin koordinasiyasını göstərmişdir (cədvəllər 3-5).

Hüceyrəxarici korrelyasiya isə müxtəlif hüceyrələrin sitokimyəvi statusunda baş verən funksional əlaqələri əks etdirir və ayrı –ayrı hüceyrələrin (limfosit – neytrofil, limfosit – trombosit, neytrofil – trombosit) arasında olan qarşılıqlı funksional əlaqələri səciyyələndirir.

Cədvəl 3. Limfosit və neytrofillərin sitokimyəvi göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqələri (r)

Limfositlər	Neytrofillər						
	SDG	NADFO	MPO	TF	QF	QL	FL
SDG	0,88	0,76	0,65	-0,41	-0,32	-0,35	-0,24
NADFO	0,76	0,86	0,61	-0,55	-0,52	-0,39	-0,31
TF	-0,44	-0,48	0,38	0,84	0,79	0,48	0,49
QL	-0,34	-0,39	0,55	0,64	0,44	0,87	0,68
FL	-0,30	-0,37	0,48	0,50	0,47	0,70	0,89

Cədvəl 4. Trombosit və limfositlərin sitokimyəvi göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqələri (r)

Trombositlər	Limfositlər				
	SDG	NADFO	TF	QL	FL
SDG	0,806	0,710	-0,350	-0,301	-0,360
NADFO	0,710	0,864	-0,310	-0,280	-0,316
TF	-0,241	-0,190	0,790	0,480	0,582
QL	-0,316	-0,342	0,490	0,750	0,620
FL	-0,370	-0,390	0,580	0,672	0,781

Cədvəl 5. Trombosit və neytrofillərin sitokimyəvi göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqələri (r)

Trombo-sitlər	Neytrofillər						
	SDG	NADFO	MPO	TF	QF	QL	FL
SDG	0,840	0,750	0,514	-0,385	-0,465	-0,270	-0,190
NADFO	0,750	0,810	0,550	-0,410	-0,402	-0,340	-0,360
TF	-0,385	-0,410	0,290	0,792	0,720	0,401	0,410
QL	-0,250	-0,280	0,440	0,580	0,380	0,820	0,610
FL	-0,210	-0,280	0,390	0,410	0,380	0,610	0,810

Beləliklə, ağ siçovullar üzərində aparılan təcrübələr nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, qaraciyərin İRZ zamanı qanda neytrofil, limfosit və trombositlərin funksiyasında c dəyişikliklər baş verir. Bu

dəyişikliklərin gücü və istiqaməti sitokimyəvi göstəricilərin lokalizasiyasından asılıdır. Eləcə də SDG ilə NADFO fermentləri arasında, QL ilə FL arasında etibarlı və güclü korrelyativ əlaqə mövcuddur. Bu korrelyativ əlaqələr sayəsində göstərilən fermentlər bir-birini induksiya etməklə qaraciyərin strukturunda ciddi dəyişikliklərə səbəb olurlar. Bütün bunlar qaraciyərin İRZ zamanı reperfuzyanın zədələyici mexanizminə yeni aydınlıq gətirir. Bu nəticələr işemik-reperfuzya sindromunun qaraciyərə dağıdıcı təsirinin patogenezinə yeni yanaşma olmaqla bərabər, onun müalicə planına adı çəkilən fermentlərin fəallığının normallaşdırılmağına xidmət edən preparatların əlavə edilməsinin nəzəri əsaslarını yaradır. Yerinə yetirilmiş dissertasiya işi eksperimental tədqiqat olub qaraciyərin İRZ zamanı periferik qan hüceyrələrində gedən metabolik dəyişiklikləri erkən aşkar etməyə və müalicə tədbirlərinin erkən mərhələdə aparılmasına zəmin yaradır. Qanda aparılan kompleks sitokimyəvi müayinələrlə donor qaraciyərində transplantasiya üçün götürülmüş hissədə sonra baş vermiş işemiya nəticəsində inkişaf edən metabolik pozulmaları vaxtında aşkar edərək, baş verə biləcək ağırlaşmaların profilaktikası üçün nəzəri baza ola bilər.

NƏTİCƏLƏR

1. Hipoksik hepatit zamanı limfosit, neytrofil və trombositlərin mitoxondrial (SDG, NADFO) və lizosomal (TF, QF) fermentlərində, həmçinin QL sitokimyəvi fəallığında müəyyən edilən dəyişikliklər patoloji prosesin müddətindən asılı olub, eyni istiqamətli olur.
2. Hipoksik hepatit fonunda müxtəlif müddətli yaradılmış işemiyadan sonra qanda limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərində baş verən dəyişikliklər müxtəlif istiqamətli olub, işemiyanın müddətindən asılı olaraq təzahür edir: SDG, NADFO fəallığında dinamikada azalma, TF, QF, MPO, QL və FL orta sitokimyəvi göstəricilərdə artma baş verir, yüksək etibarlı fərq ($p < 0,01$) 15 dəqiqəlik işemiyadan sonra müəyyən edilir.

3. Qaraciyərdə İRZ zamanı limfosit, neytrofil və trombositlərin mitoxondrial (SDG, NADFO) və lizosomal (TF, QF) fermentlərində baş verən dəyişikliklər reperfuzyadan sonrakı dövrdə işemiyanın müddətindən asılı olaraq müxtəlif istiqamətli və fazalı xarakter daşıyır. İRZ zamanı limfosit, neytrofil və trombositlərin hüceyrədaxili metabolizmində gedən dəyişikliklər uzunmüddətli işemiyadan sonra SDG, NADFO və TF kəskin azalması və depressiyası ilə müşayiət edilir.
4. Qaraciyərdə İRZ zamanı neytrofil qranulositlərdə QL və FL yüksək səviyyəsi fonunda QF dürüst yüksək fəallığı qeyd olunur və bu da hüceyrədə qlikogenezin və sintez proseslərinin aktivləşdiyini göstərir.
5. Qaraciyərdə İRZ zamanı hüceyrədaxili korrelyasiya əlaqələrinin gücü işemiyanın müddətindən asılıdır. 15 dəqiqəlik işemiyadan sonra sıx və yüksək etibarlı əlaqə ($r \geq 0,65$; $p < 0,01$) SDG ilə NADFO, TF ilə FL, QL ilə FL arasında müəyyən edilir. Əks istiqamətli etibarlı əlaqə SDG və QL, NADFO və QL, SDG və TF arasında mövcuddur. Qaraciyərdə İRZ zamanı SDG və NADFO, TF və QF, FL və QL, SDG və NADFO, QL və FL, FL və QL arasında etibarlı ($r \geq 0,65$; $p < 0,01$) hüceyrəxarici korrelyasiya müəyyən edilir.

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

1. Qaraciyərdə İRZ nəticəsində inkişaf edən metabolik pozulmaların vaxtında aşkar edilməsi üçün kompleks sitokimyəvi müayinələrin aparılması tövsiyə edilir.
2. Qanda aparılan kompleks sitokimyəvi müayinələrlə donor qaraciyərində transplantasiya üçün götürülmüş hissədə sonra baş vermiş işemiya nəticəsində inkişaf edən metabolik pozulmalar vaxtında aşkar edilərək, baş verə biləcək ağırlaşmaların profilaktikası üçün nəzəri bazadır.
3. Qaraciyərdə postişemik-reperfuzya dövründə limfosit, neytrofil və trombositlərin sitokimyəvi göstəricilərinin dəyişməsi işemiya-reperfuzya sindromunun diaqnozu üçün informativ meyarlardır.

DİSSERTASIYANIN MÖVZUSU ÜZRƏ NƏŞR EDİLMİŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI

1. Şahməmmədova S.O. Qaraciyərin işemik-reperfuzion zədələnmələrinin hüceyrə və molekulyar mexanizmləri // Sağlamlıq, Bakı: 2017. №4, s.33-39.
2. Qarayev Q.Ş., Şahməmmədova S.O. Neytrofil leykositlərin qaraciyərin işemik-reperfuzion zədələnmələrinin patogenezinə rolu // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, 2017, №3, s.188-193.
3. Şahməmmədova S.O., Qarayev Q.Ş. Qaraciyərin işemik-reperfuzion zədələnməsi zamanı neytrofillərin funksional vəziyyəti // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2017, №3, s.77-80.
4. Гараев Г.Ш., Шахмамедова С.О. Особенности цитохимического статуса лимфоцитов крови при ишемически-реперфузионном поражении печени // Актуальные проблемы современной медицины, Полтава: 2018, Том.18, выпуск 3(63), с.169-172.
5. Qarayev Q.Ş., Şahməmmədova S.O., Hacıyeva G.Y. Qaraciyərin işemik-reperfuzion zədələnməsi zamanı limfositlərdə baş verən metabolik dəyişikliklər // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, 2018, №1, s.70-72.
6. Kərimova R.C., Şahməmmədova S.O., Bayramov A.A. Qaraciyər işemiyası haqqında müasir fikirlər // Sağlamlıq, Bakı: 2019, №3, s.163-168.
7. Шахмамедова С.О. Функциональная активность нейтрофилов крови при ишемически-реперфузионном поражении печени // Медицинские новости, 2020, №2, с.80-82.
8. Şahməmmədova S.O., Hacıyev G.Y. Qaraciyərin işemik-reperfuzion zədələnməsi zamanı limfositlərin sitokimyəvi göstəriciləri // Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi əsərlər, Bakı: 2018. XI Cild, s.294-295.
9. Şahməmmədova S.O., Qarayeva S.Q. Qaraciyərin işemik-reperfuzion zədələnməsi zamanı leykositlərin funksional vəziyyəti // ATU-nin Uşaq cərrahlığı kafedrasının yaranmasının 80 illiyinə

həsr olunmuş uşaq cərrahiyyəsi üzrə elmi-praktiki konqress materialları, Bakı: 2019, s.126-127.

- 10.Şahməmmədova S.O., Qarayeva S.Q. İşemik-reperfüzion sindrom zamanı neytrofil qranulositlərin sitokimyəvi göstəriciləri // AMEA-nın müx.üzvü, ə.e.x., prof. D.V .Hacı yevin anadan olmasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı: 2019. s.192-193.
- 11.Kerimova R. J., Şahmammadova S.O., Bayramov A.A., Tahmazov E.F. Liver dysfunction changes in lipid and protein exchange during liver injury // Munzur, Uluslararası Sosial Bilmeer Konqresi, Tunceli: 2019. s.43.
- 12.Kerimova R.C., Şahmammadova S.O., Hasanova H.A., İskandarova Z.S. Karaciger hastalığının etioloji // Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Konqresi, Adana: 2020. s.225-230.
- 13.Kərimova R.C., Şahmammadova S.O., Bayramova A.A., Məşədiyeva B.S., Yaqubova V.N. The cause of hepatic shock //6th international New York Conference on evolving trends in interdisciplinary research macfices. Proseding Book. Manhattan, New York City: 2022.p.505-510.
- 14.Karimova R. C., Şahmammadova S.O., Hasanova H.A., Yusifova M.Y. Hepatit üzərindəki morfolojik dəyişikliklər // International Cevher Nesibe Health Sciences Conference – VIII, İstanbul, Turkey: November 19-20, -2021. Proceeding book, p.112-117.
- 15.Kərimova R.C., İskəndərova Z.Ş., Məşədiyeva S.Ə., Şahməmmədova S.O., İsmayılova R.J. Etiolojical fratures of hepatic ischemic necrosis and fatty dystrophy // 5th İnternational African Confrance on current studies. Egypt, Cairo: 2022,p. 300-307.

İXTİSARLARIN SİYAHISI

A - asimmetriya əmsalı

ALT - alaninaminotransferaza

AST - aspartataminotransferaza

E - eksess əmsalı

FL – fosfolipidlər

HH - hipoksik hepatit

İRZ - işemik-reperfuzion zədələnmə

QF - qələvi fosfataza

QL - qlikogen

MPO - mieloperoksidaza

NADFO - nikotinamid-denukleotid-fosfat oksidaza

SDG - suksinatdehidrogenaza

TF- turş fosfataza

V- variasiya əmsalı

Dissertasiyanın müdafiəsi « ____ » _____ il tarixində saat « ____ »-də FD 2.07 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəh., Ə. Qasımsadə küç., 14 (konfrans zalı).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir (www.amu.edu.az).

Avtoreferat « ____ » _____ il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 17.01.2024
Kağız formatı: 60 x 84 1/16
Həcm: 37 782 işarə
Tiraj: 100