

## RESPUBLİKA ELMİ TƏDQİQATLARIN ƏLAQƏLƏNDİRİLMƏSİ ŞURASI

|  |  |
|--|--|
| <b>Təşkilatın adı</b>                      | Azərbaycan Tibb Universiteti   |
| <b>Sənədin növü</b>                        | Tibb üzrə Fəlsəfə Doktoru adını almaq üçün disertasiya işinin ANNOTASIYASI                                   |
| <b>Disertasiya işinin adı</b>              | İdeopatik kişi sonsuzluğunda müəyyən biokimyəvi-molekulyar-genetik göstəricilərin xüsusiyyətləri             |
| <b>Qeydiyyat alındığı Elmi Şuranın adı</b> | Azərbaycan Tibb Universitetinin "İctimai səhiyyə" fakültəsi Elmi Şurası                                      |
| <b>Qeydiyyat tarixi</b>                    | 1 oktyabr 2018-ci il   |
| <b>İxtisasın şifri</b>                     | 2406.02  |
| <b>İxtisasın adı</b>                       | Biokimya   |
| <b>İcracının statusu</b>                   | Doktorant  |
| <b>İcracı</b>                              | Nəzərova Günay Elşən   |
| <b>Təvəllüdü</b>                           | 27.03.1993   |
| <b>Cinsi</b>                               | Qadın  |
| <b>İş yeri və vəzifəsi</b>                 | Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrasının doktorantı   |
| <b>Əlaqə</b>                               | Tel :055 220 44 01<br>E-mail: gunay.nezerova.93@mail.ru  |
| <b>Elmi rəhbər</b>                         | Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrasının professoru, biologiya üzrə elmlər doktoru Əsgərova T.Ə |
| <b>Elmi məsləhətçi</b>                     |  |
| <b>Təşkilatın rəhbəri</b>                  | Azərbaycan Tibb Universitetinin rektoru prof.Gəraybəyli Gəray Çingiz oğlu                                    |
| <b>Təşkilatın əlaqə məlumatları</b>        | E-mail: admin@amu.edu.az   |
| <b>Şəhər və il</b>                         | Bakı -2019   |
| <b>AMEA qeydiyyat nömrəsi</b>              |  |
| <b>Qeydiyyat tarixi</b>                    |  |

## TƏDQIQATIN MƏZMUNU

|   |   |
|---|---|
| <b>İşin adı</b>                                       | İdeopatik kişi sonsuzluğunda müəyyən biokimyəvi və molekulyar-genetik göstəricilərin xüsusiyyətləri   |
| <b>İşin referatı:<br/>Problem, məqsəd və metodlar</b> | <p><b>Problem.</b> Ideopatik kişi sonsuzluğunun səbəbinin müəyyən edilməsi üçün onların qan və digər bioloji maye nümunələrində immun-biokimyəvi-genetik göstəricilərin müəyyənləşdirilməsi və qiymətləndirilməsi.</p> <p><b>Əsas məsələ. (İşin ideyası).</b> Kompleks müayinə üsullarından istifadə etməklə kişi sonsuzluğunda bir qrup biokimyəvi və molekulyar genetik göstəricilərin xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi.</p> <p><b>Metodika.</b> İdeopatik kişi sonsuzluğunun səbəbini müəyyən etmək üçün 250 şəxsin sperma nümunələri morfoloji müayinə olunduqdan sonra, risk qrupuna daxil olan xəstələrin və risk qrupuna daxil olmayan 50 praktik sağlam şəxslərin qan və digər bioloji maye nümunələrində NO, testesteron, LH, FSH, furuktoza, DNT-nin ümumi miqdarı immun-biokimyəvi- molekulyar-genetik üsullarla təyin ediləcəkdir.</p> |
| <b>Açar sözlər</b>                                    | Reaktiv oksigen radikalları, nitrit oksid, ideopatik kişi sonsuzluğu, oksidativ stress  |
| <b>İşin xarakteri</b>                                 | Klinik-laborator  |
| <b>Sənədin növü</b>                                   | Tibb üzrə fəlsəfə doktoru dissertasiyasının annotasiyası  |
| <b>Aktuallığı</b>                                     | Kişi sonsuzluğu nəsil törətmə qabiliyyətinin heç olmaması ilə müşayiət olunan bir haldır. Dünyada hər 5-6 evlilikdən biri sonsuzluqla nəticələnir. Və bunun 7% i kişi sonsuzluğunun payına düşür. Ayrı –ayrı ölkələrdə bu nisbət fərqlidir. Poloniyada 15-20%, Ukrayinada 20% , Türkiyədə 15% - dir.Ən çox isə Afrika və Latın Amerikasını ölkələrindədir. Kişi sonsuzluğunun böyük bir qismini ideopatik sonsuzluq təşkil edir ki, bunun da əsas səbəbi onlarda yaranan sərbəst radikallardır.   |

Belə ki, bu radikallar hüceyrə membranının zədələnməsinə, DNT strukturunun dəyişməsi və parçalanmasına, lipid, protein, karbohidratların oksidləşməsinə, hüceyrə keçiriciliyinin artmasına və nəticədə hüceyrə ölümünə səbəb olur.

Nitrit oksiddən əmələ gələn sərbəst radikallarda oksigen radikallarına bənzər təsir göstərir və eyni zamanda metal ionlarının oksidləşmə dərəcəsini dəyişdirir, antioksidantların azalmasına səbəb olur. Infertil kişilərdə sərbəst oksigen radikalları 40-88 % artmış olur. Sərbəst radikalların səbəb olduğu əsas problemlərdən biri DNT strukturundakı defektlərdir.

Buna səbəb olan mexanizmlər tam olaraq araşdırılmamışdır və 3 əsas nəzəriyyə ilə önə sürülür.

Birinci nəzəriyyə defektli sperma sintezidir ki, bu zaman DNT-dəki zədə spermanın yetişməsi zamanı səhf paketləmə və bağlanma səbəbi ilə ortaya çıxır. Protaminasiya zamanı DNT-nin cüt zəncirində endogen nukleaza olan, tropoizomeraza II vasitəsi ilə kəsiklər əmələ gəlir. (Mc Pherson və Longo, 1993) Infertil kişilərin spermalarında bu kəsiklərin olması spermatogenezin tam başa çatmadığını göstərir, və belə DNT molekulu daha tez zədələnməyə uğrayır.

İkinci nəzəriyyəyə görə isə DNT-dəki defektlərin səbəbi apoptozdur. Bu nəzəriyyəyə görə oksidativ stres kontrol edilə bilməyən apoptoza səbəb olur və DNT -də defektlər əmələ gətirir. (Sakkas və b. 1999)

Yetişmiş spermada DNT zəncir kəsikləri ilə apoptotik göstəricilər eyni zamanda olmamalıdır. Çünki DNT zədələndikdə apoptoz başlayır. Beləliklə defektli DNT daşıyan spermanın yumurta hüceyrəsinə girişinin qarşısı alınmış olur. Əgər yetişmiş sperma apoptotik marker daşıyarsa apoptozdan yayındığı düşünülür və bu hadisə uğursuz apoptoz adlanır. Buna spermatogenezdə baş verən pozulmaların səbəb olduğu önə sürülür (Sakkas və b. 1999)

Üçüncü nəzəriyyəyə görə isə yetişməmiş spermalarda sərbəst oksigen radikallarının sintezi Q6FDH aktivliyi ilə sintez edilən NADFH vasitəsi ilə baş verir. Spermanın boyun hissəsindəki stoplazmatik zonada yüksək konsentrasiyada olan NADFH-ın mitoxondri içinə daxil olaraq SOR sintezini, xüsusən də superoksid əmələ gəlməsini sürətləndirir, nəticədə sperma hərəkətliliyini və morfolojiyasına mənfi

təsir edir (Said və b.,2004).

Spermanın hüceyrə membranındakı doymamış yağ turşularının çoxluğu və stoplazmatik müdafiə mexanizmlərinin azlığı səbəbi ilə oksidativ stressə qarşı çox həssasdır (Jones və b 1979). Spermal DNT defektlərinin əsas səbəblərindən biri olan lekositospermiya SOR –ların əmələ gəlməsini sürətləndirir və spermatogenezin nizamlanmasında dəyişikliklərə səbəb olan xromosom pozulmaları ilə müşayiət olunur (Comhaire və b 1999).

Spermal defektlər süni mayalanma zamanı prosesin gedişini çətinləşdirir. Belə ki, morfoloji cəhətdən normal spermalar seçilsə də onlardakı DNT defektləri maksimum 30% ə qədər olduqda döllənmə baş tutur. Çünki qadın yumurta hüceyrəsinin sitoplazmasındakı bərpa fermentləri 28-30 %ə qədər olan zədələnmənin öhdəsindən gəlir. Əks halda isə mayalanma baş tutmur (Adams və b, 2004).

Bundan əlavə sərbəst NO radikalları spermal membranda defek meydana gətirir ( Kılıç və Kılıç, 2003). Belə ki, çoxlu doymamış yağ turşuları və xolesterol baxımından zəng olduğundan sərbəst radikallara qarşı olduqca həssasdır. Bu zədə nəticəsində membranın axıcılıq xüsusiyyəti pozulur və bu səbəbdən membran müdafiyyə qabiliyyəti azalır, kalsium , hidrogen və digər ionların keçiriciliyi artır. Ion qradientinin pozulmasına əlavə olaraq hüceyrədəki sintez prosesləri pozulur və metabolik proseslər inhibisiya olunur. Hüceyrə daxili kalsium artması ilə əlaqədar olaraq proteazaların aktivliyi artır və hüceyrə orqanellərinin membran quruluşu sürətlə pozulur. Membran quruluşunun pozulması litik fermentlərin sərbəstləşməsinə və nəticədə hüceyrə zədələnməsinə yol açır.

Kişi sonsuzluğuna gətirib çıxaran digər səbəblər cinsiyət hormonlarının konsentrasiyasının dəyişməsidir. Belə ki, testesteron normal fizioloji hədudlarda kişi toxumluğunda antioksidant vəzifəsi yerinə yetirir və toxumluqdakı hüceyrə sayını nizamlayır. Onun miqdarının artması nitrit oksidin miqdarını artırır və insan plasentasında oksidativ stressə səbəb olur. Plazmada onun kosenrtasiyasının dəyişməsi LH və FSH konsentrasiyasının əks əlaqə mexanizmi ilə dəyişməsinə səbəb olur.

Fruktozanın azalması isə spermanın quyruq hissəsində patologiyaya səbəb olaraq, onun hərəkətliyinə mənfi təsir edir.

Qeyd etmək istərdim ki, ölkəmizdə ideopatik kişi

sonsuzluğun səbəbini müəyyən etmək üçün yetərli işlər görülməmişdir. Bütün bunları nəzərə alaraq bizim işimizin əsasını sonsuzluğun səbəbini aydınlaşdırmaq üçün daha dəqiq immun-biokimyəvi və molekulyar- genetik göstəricilərin müəyyənləşdirilməsi , müqayisəli öyrənilib qiymətləndirilməsi və müalicəsində tövsiyələrimizin hazırlanması təşkil edir.

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Məqsəd</b>                      | Azərbaycanda kişi sonsuzluğuna gətirib çıxaran bir qrup biokimyəvi və molekulyar-genetik göstəricilərin xüsusiyyətlərinin kompleks müayinə üsullarından istifadə etməklə öyrənilməsi   |
| <b>Vəzifələr</b>                   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Şəxslərdən klinik və geneoloji məlumatın toplanması və xüsusi anketin hazırlanması;</li> <li>2. Qan və digər bioloji mayelərin toplanması;</li> <li>3. Spermaqrammadan istifadə etməklə güman edilən riskli qrupların təyini;</li> <li>4. Risk qrupuna daxil olan şəxslərdə immun-biokimyəvi göstəricilərin təyini;</li> <li>5. Risk qrupuna daxil olan şəxslərdə molekulyar-genetik göstəricilərin təyini;</li> <li>6. Sonsuz kişilərdə immun-biokimyəvi və molekulyar genetik göstəricilərin yaş həddindən asılı olaraq müqayisəli öyrənilməsi;</li> </ol> |
| <b>Orjinallıq (yeniliyi)</b>       | Elmi- tədqiqat işinin elmi yeniliyinin əsas müddəalarından biri ondan ibarətdir ki, ilk dəfə olaraq Azərbaycan əhalisi arasında spermanın morfoloji qiymətləndirilməsindən istifadə etməklə sonsuzluğu olan risk qrupları yaş və sonsuzluq dərəcəsinə görə təyin ediləcəkdir. Bundan əlavə sonsuzluğun səbəbini müəyyən etmək üçün daha informativ immun-biokimyəvi və molekulyar genetik markerlərdən istifadə ediləcəkdir.   |
| <b>Gözlənilən nəticələr</b>        | Çoxsaylı müayinələrin nəticəsi olaraq, kişi sonsuzluğuna gətirib çıxaran əsas səbəblər araşdırılacaq və alınan nəticələr müqayisə ediləcək və onların diaqnostik parametrləri müəyyən ediləcək   |
| <b>Elmi və praktiki əhəmiyyəti</b> | Aparılan müayinələr nəticəsində ideopatik sonsuzluğun əsas səbəbləri müəyyən olunacaq və bu da öz növbəsində düzgün müalicə prinsiplərinin aparılmasına şərait yaradacaq. Həkimlər üçün tövsiyələrin hazırlanmasında köməklik göstərəcəkdir.   |

|   |   |
|---|---|
| <b>Obyekti (material)</b>               | 250 infertil kişi cinsli xəstələrin qan və digər bioloji maye nümunələri.   |
| <b>Daxil etmə kriteriyaları</b>         | Spermanın morfoloji müayinəsinin nəticəsi olaraq risk qrupuna daxil olan şəxslər.   |
| <b>Çıxarma kriteriyaları</b>            | Spermanın morfoloji müayinəsinin nəticəsi olaraq sağlam şəxslər.  |
| <b>Metodlar</b>                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kişi cinsli infertil xəstələrin spermalarının morfoloji üsulla müayinəsi</li> <li>2. Qan serumunda testesteronun immunoferment üsulla təyini;</li> <li>3. Qan serumunda FSH və LH-in immunoferment üsulla təyini;</li> <li>4. Qan serumunda fruktozanın biokimyəvi üsulla təyini;</li> <li>5. Qan serumunda NO-nun kolorimetrik üsulla təyini;</li> <li>6. Qan serumunda ümumi DNT-nin miqdarının spektrofotometrik üsulla təyini;</li> </ol> |
| <b>Əsas və nəzarət qrupları</b>         | <p>Əsas qrup- morfoloji müayinənin nəticəsi olaraq risk qrupuna daxil olan şəxslər.</p> <p>Kontrol qrupu-- morfoloji müayinənin nəticəsi olaraq risk qrupuna daxil olmayan 50 şəxs.</p> <p>Qruplar yaşa (18-36 yaş) və spermanın morfoloji aktivliyin dərəcəsinə (aktivliyi olmayan, orta və aşağı olan) görə ayırd olunacaq.</p>   |
| <b>Əsas qiymətləndirmə kriteriyası</b>  | Yaş həddi və spermal aktivliyin dərəcəsinə görə qruplar NO, FSH, testesteron nəticələrinə əsasən müqayisə ediləcək.   |
| <b>Əlavə qiymətləndirmə kriteriyası</b> | Yaş həddi və spermal aktivliyə görə qruplar ümumi DNT-nin miqdarı və fruktozanın miqdarına əsasən müqayisə ediləcək.  |
| <b>Statistik və riyazi işləmlər</b>     | Alınmış nəticələr müasir tələbləri nəzərə almaqla statistik metodlarla işlənəcəkdir. Qrup göstəriciləri üçün orta qiymətlər (M) , onların standart xətası (m), sıraların minimal (min) və maksimal (max) qiymətləri, həmçinin qruplarda keyfiyyət göstəricilərinin rastgəlmə tezliyi müəyyən ediləcəkdir. Qeyd edək ki, tədqiqat işi zamanı alınan nəticələrin statistik işlənməsi SPSS proqramı ilə aparılacaqdır.   |

|   |  |
|---|--|
| <b>Maddi və texniki imkanlar</b>          | Müayinələr biokimya kafedrasının elmi tədqiqat laboratoriyasında "Stat Fax" aparatında immunoferment, spektrofotometrik və kolorimetrik üsul ilə aparılacaqdır.  |
| <b>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yer</b> | Biokimya kafedrası   |
| <b>İşin müddəti</b>                       | 2019-2022  |
| <b>İşin mərhələləri</b>                   | <p style="text-align: center;"><b>1-ci mərhələ.2019-cu il.</b></p> <p>Disertasiya mövzusu üzrə müasir elmi ədəbiyyatlar ilə tanışlıq və ədəbiyyat materialının toplanması. Disertasiya işinin plan-annotasiyasının işlənin hazırlanması. Disertasiya mövzusunun təsdiqi. Minimum imtahanlara hazırlaşmaq.</p> <p style="text-align: center;"><b>2-ci mərhələ.2020-ci il.</b></p> <p>Dissertasiya işinin işlənməsi üçün qan və digər bioloji maye nümunələrinin toplanması. Şəxslərin xəstəlik anamnezinin araşdırılması və genetik anketləşmənin keçirilməsi.</p> <p style="text-align: center;"><b>3-cü mərhələ.2021-ci il.</b></p> <p>Toplanmış sperma nümunələrinin morfoloji müayinəsinə əsasən riskli qrupların təyin edilməsi. Alınmış nəticələrin protokollaşdırılması və rəqəm göstəricilərinin statistik işlənilməsi, məqalənin hazırlanması və çapa göndərilməsi. Əldə olunan məlumatlara əsasən sxem, şəkil, cədvəl, qrafik və diaqramların hazırlanması.</p> <p style="text-align: center;"><b>4-cü mərhələ.2022-ci il</b></p> <p>Dissertasiyanın şəxsi tədqiqatların nəticələrinə həsr olunmuş fəsilələrinin son variantlarının hazırlanması. "Alınmış nəticələrin müzakirəsi" fəslə və "Nəticələr" bölməsi üzərində işlərin tamamlanması. Ədəbiyyat siyahısının son variantının hazırlanması. Biokimya kafedrasının iclasında və kafedralararası elmi konfransda dissertasiya işinin ilkin müzakirəsinin keçirilməsi. İlkin dissertasiyada edilən irad və təklifləri nəzərə almaqla onun son variantının hazırlanması. Dissertasiyanın aprobasiya şurasında müzakirəsinin keçirilməsi. Dissertasiyanın son variantının açıq müdafiəyə təqdim olunması.</p> |



## Ədəbiyyat

1. Agarwal A. Role of oxidative stress in male infertility and antioxidant supplementation. A Report. Business Briefing: US kidney and urological disease; 2005: 122-125.
2. Aitken R.J., Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa, the balance of benefit and risk Bioassay; 1994, 16: 259-267.
3. Amiri İ, Sheike N., Najafi R et al. Nitric Oxide level in seminal plasma of fertile and infertile males and its correlation with sperm parameters. DARU; 2006, 14 (4):197-202.
4. Balercia Giancarlo et al. Role of nitric oxide concentration on human sperm motility. J Androl; 2004, 25 (2): 245-249.
5. Donnelly ET, Lewis SE, Thompson W, Chakravarthy U. Balercia Giancarlo et al. Role of nitric oxide concentration on human sperm motility. J Androl; 2004, 25 (2): 245-249.
6. Donnelly ET, Lewis SE, Thompson W, Chakravarthy U Sperm nitricoxide and motility: the effects of nitricoxide synthase stimulation and inhibition. Mol. Hum. Reprod; 1997, 3 (9):755-762.
6. Eskiocak S. et al. Effect of psychological stress on the L-Argininenic nitric oxide pathway and semen quality. Brazilian Journal of Medical & Biological research; 2006, 39: 581-588.
7. Francavilla F, Santucci R, Macerola B, Ruvolo G, Romano Rossella. Nitric Oxide Synthase Inhibition in Human Sperm Affects Sperm-Oocyte Fusion but Not Zonapellucida binding .Biology of Reproduction; 2000, 63: 425-429.
8. Hellstrom W.J., Bell M., Wang R., Sikka S.C. Effect of sodium nitroprosside on sperm motility, viability and lipid peroxidation. J of FertilSteril; 1994, 61 (6):1117-1122.
9. Herrero M. B., Lamirande E.D., Gagnon C. Nitric Oxide Regulates Human Sperm Capacitation and Protein-Tyrosine Phosphorylation in Vitro. Biology of Reproduction; 1999, 61: 575-581.
10. Huang I, Jones J, Khorram O. Human seminal plasma nitric oxide: Correlation with sperm morphology and testosterone. Med SciMonit; 2006, 12 (3): CR103-106.
11. Mehraban D, Ansari M, Keyhan H, Gilani MS et al. Comparison of nitric oxide concentration in seminal fluid between infertile patients with or without varicose and normal fertile men. Journal of Urology; 2005, 2 (2):106-110.
12. Rosselli M, Dubey R K: Imthurn B, Macas E, Keller P. J. Andrology: Effects of nitric oxide on human spermatozoa:

evidence that nitric oxide decreases sperm motility and induces sperm toxicity. Hum. Reprod; 1995, 10 (7): 1786-1790.

13. Mc PHERSON S.M.G, LONGO, F.J., 1993, Chromatin structure-function alterations during mammalian spermatogenesis: DNA nicking and repair in elongating spermatids. Eur. J.histol.37,109-128)

14. SAKKAS, D., MARIETHOZ, E., MAICARDI, G., 1999, Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa, Rev, repord. 4,31-37

15. SAID, T.M., Agarwal, A ., SHARMA, R.K, MASCHA, E., SIKKA, S.C., 2004, Human sperm superoxide anion generation and correlation with semen quality in patients with male infertility, Fertility and sterility, 82, 871-887.

16. . SAID, T.M., AZIZ, N ., SHARMA, R.K, Jones-Lewis , İ., Agarwal, A., Thomas ,A.J., 2004, Anovel association between sperm deformity index and oxidative stress-induced DNA damage in infertile male patients, Fertility and sterility, 82,5-6

17. Jones , A., Mann, T., Sherins, R.J., 1979, Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa: spermicidal in progesterone- induced acrosomal exocytosis in mouse spermatozoa, Reprod.fertil.dev., 9, 433-439.

18. Comhaire , F., Mahnoud, A., Depudydt, C.,1999, Mechanism and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist`s, viewpoit, Hum.repord.update,5,393-98.

19.Adams, C., Anderson,L., WOOD,S.,2004, Hibh, but not moderate, levels of sperm DNA fragmentation are predictive of poor outcome in egg donation cycles, Fertil.steril.82, 44-45.

20.Kılıç, A., Kılıç, K., 2003, Nitrik Oksitin Biyolojik Fonksiyonları və Toksik Etkileri , Palme yayıncılık, Ankara ,975-8624-56-3.

