

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

« HAMİLƏLƏRDƏ VƏ PERİNATAL DÖVRDƏ NEYROLEPTİKLƏRİN TƏSİRİNİN MÜQAYİSƏLİ FARMAKOLOJİ TƏDQİQI» (EKSPERİMENTAL TƏDQİQATLAR)

İxtisas: 3209.01 – Farmakologiya, kliniki farmakologiya

Elm sahəsi: Əczaçılıq

İddiaçı: **Mehriban Fərhad qızı Rüstəmovə**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş
dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ – 2024

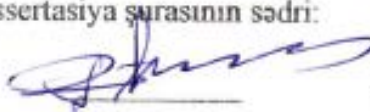
Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzində və Farmakologiya kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: tibb elmləri doktoru, professor
Musa Mehdi oğlu Qəniyev

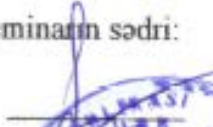
Elmi məsləhətçi: tibb elmləri doktoru
Könül Qalib qızı Qarayeva

Rəsmi opponentlər: əczaçılıq elmləri doktoru, professor
Məhbubə Nəbi qızı Vəliyeva
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Rafail Vəli oğlu Sadıqov
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Abbas Əli oğlu Bağirov

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BFD 4.22 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:  biologiya elmləri doktoru, professor
Ramiz Atalla oğlu Axundov

Dissertasiya şurasının katibi:  əczaçılıq üzrə fəlsəfə doktoru
Sənəm Eldar qızı Əliyeva

Elmi seminarın sədri:  tibb elmləri doktoru, professor
Nazim Məmməd oğlu Hüseynov



İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. İnsanın cəmiyyətdə yer tutması və normal həyat fəaliyyətinin təmin olunmasında psixi sağlam olması vacib şərtlərdən biridir. Psixi sağlamlıq dedikdə insanın öz potensialından effektiv istifadə etmək üçün qənaətbəxş vəziyyəti, həyatda aldığı streslərin öhdəsindən gəlmək, faydalı çalışmaq və cəmiyyətə xeyir vermək qabiliyyəti başa düşülür. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatına görə bütün dünyada hər dörd adamdan biri həyatının müəyyən dövrlərində psixoloji və nevroloji pozulmalardan əziyyət çəkir ¹. Bu pozulmaların əmələ gəlməsində insanların yaşadığı dövrdə aldığı streslər mühüm rol oynayır. Gənc yaşlarda psixi pozulmalardan depressiyalara, şizofreniyaya, qidalanma pozulmalarına, zərərli maddələrdən izafi istifadəyə daha çox rast gəlinir. Psixi xəstəliklərdən əziyyət çəkən gənclərin 10-15%-i normal həyata qayıtmaq üçün mütəxəssislərin köməyindən istifadə edirlər. Belə gənclərdə də ailə planlaşdırmasında, hamiləlik zamanı psixi pozulmaların ağırlaşmaları müşahidə olunur ².

Psixi xəstəliklərin qadınların və kişilərin reproduktiv yaş dövrünə daha çox təsadüf etməsi və bu funksiyaya müalicə məqsədi ilə təyin olunan antipsixotik dərman maddələrinin necə təsir göstərmələri barədə məlumatlara elmi mənbələrdə çox az rast gəlinməsi və ziddiyətli olması bu sahəyə alimlərin və tədqiqatçıların diqqətini artırmışdır^{3,4}. Müxtəlif tədqiqatçıların fikirlərinə görə hamiləlik vaxtı

¹ Qəniyev M.M. Antipsixotik maddələrin təsir mexanizmi haqqında müasir təsəvvürlər./ M.M. Qəniyev, M.F. Rüstəмова. // “Sağlamlıq” Elmi-praktik jurnal – 2019 - №2 səh. 23-30.

² Мельников В.А. Проблемы репродуктивного здоровья супружеских пар в современных условиях/Мельников В.А., Стулова С.В., Ермолаева Е.В. // Фундаментальные исследования.Москва, 2011, №10 (1), С.118-121.

³ Маляров С.А. Побочные реакции антипсихотических средств/С.А. Маляров М.И. Добрянская // NeuroNews: психоневрология и нейропсихиатрия. – 2010. - №1 (20), С. 385-387.

⁴ Altynbekov K. S. Atypical antipsychotics: features modern pharmacotherapy (Review based on literature) // Proceedings of the 6th European Conference on Biology and Medical Sciences (June 10, 2015). «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. – Vienna, 2015. – P. 21–27.

qadınlarda 10%-dən həтта 79,3%-ə qədər yüngül gedişə malik psixi pozğunluqlara rast gəlinə bilər ki, bu da hamiləliyin gedişində və doğuş zamanı müəyyən ağırlaşmaların əmələ gəlməsinə, hamiləliyin fəsadlarla sona çatmasına və uşaqların qüsurlarla doğulmasına səbəb ola bilər^{5,6,7}. Ədəbiyyat məlumatlarının təhlili, bu istiqamətdə kifayət qədər fundamental elmi tədqiqatların aparılmaması, ədəbiyyat məlumatlarında fərqli və ziddiyyətli elmi fikirlərin olması, ruhi patologiyaların xüsusən reproduktiv yaş dövründə müşahidə olunan artım dinamika, neyroleptəriya zamanı meydana çıxan əlavə effektlərin çox olması neyroleptiklərin cinsi hormonların qatılığına, hamiləliyin gedişi, nəslin prenatal və erkən postnatal inkişaf dövrlərinə təsirinin daha dərindən öyrənilməsi və araşdırılmasını zərurətə çevirir.

Problemin aktuallığını nəzərə alaraq, hazırkı tədqiqatlar, neyroleptəriyanın, eksperimentdə, hamiləliyin baş verməsi, gedişi, nəslin prenatal və erkən postnatal inkişaf dövrlərinə təsirinin müqayisəli farmakoloji tədqiqinə həsr edilmişdir.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri: Planlaşdırılan işin əsas məqsədi tipik antipsixiotik dərman maddələri qrupunun klassik nümayəndəsi - butirofenon törəməsi haloperidol və atipik neyroleptiklər qrupunun potensial aktiv nümayəndəsi - dibenzodiazepin törəməsi klozapininin ağ siçovulların davranış parametrlərinə, xroniki təyini fonunda isə erkək ağ siçovulların baş beyin strukturlarında LPO məhsullarının, biogen monoaminlərin, hər iki cinsdən olan siçovulların reproduktiv hormonlarının qatılığına təsirini, eləcə də siçovullarda hamiləliyin baş verməsi, gedişi, nəslin prenatal və ilkin postnatal inkişaf dövrlərinə təsirini müqayisəli şəkildə tədqiq etməkdən ibarətdir.

⁵ Павлова Л.К. Ипохондрические ремиссии при шизофрении (клиника, типологическая дифференциация, терапия). // Дисс. канд. мед. наук. Москва. 2017. -166 с.

⁶ Серов, В.Н., Сухих, Г.Т., ред. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии: //Руководство для практических врачей. 2-е изд., испр. и доп. в 2 т. Т 1 Акушерство, неонатология М.: Литтерра; 2016. 784с.-с.201-230.

⁷ Шер, С.А. Тератогенных воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития // Педиатрическая фармакология. Москва, 2014, Т.7, №6(8), С.57-59.

Qarşıya qoyulan məqsədə nail olmaq üçün aşağıdakı vəzifələr yerinə yetirilmişdir:

1. Haloperidol və klozapinin ağ siçovulların davranış parametrlərinə təsirinin müqayisəli tədqiqi.

2. Haloperidol və klozapinin erkək ağ siçovullara 21 gün müddətinə təyininin baş beyinlərinin müxtəlif strukturlarında (hipotalamus, zolaqlı cisim, frontal qabıq) lipid peroksidi məhsullarının (LPO) miqdarına təsirinin müqayisəli tədqiqi.

3. Haloperidol və klozapinin 21 gün müddətində təyininin erkək ağ siçovulların baş beyinlərinin müxtəlif strukturlarında biogen monoaminlərin (MA) miqdarına təsirinin müqayisəli tədqiqi.

4. Haloperidol və klozapinin xroniki təyini fonunda hər iki cinsdən olan ağ siçovulların qanında cinsi hormonların miqdarında baş verən dəyişikliyin müqayisəli tədqiqi.

5. Haloperidol və klozapinin dişi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara xroniki təyini fonunda onlardan doğulan balaların fiziki inkişafında baş verən dəyişikliklərin müqayisəli tədqiqi.

6. Haloperidol və klozapinin dişi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara xroniki təyini fonunda onlardan törənən nəslin hərəkisensor reflekslərin formalaşma sürəti və davranış parametrlərində törənən dəyişikliklərin müqayisəli tədqiqi.

Tədqiqat metodları: Tədqiqatların aparılmasında “açıq sahə”, spektrofotometriya, spektroflüorometriya metodlarından, immunoferment analizləri üçün testlərdən, vizual müşahidə metodlarından istifadə olunmuşdur.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar: 21 gün müddətində haloperidol və klozapin təyin olunmuş erkək ağ siçovulların baş beyinlərinin müxtəlif strukturlarında LPO məhsullarının miqdarı dozadan asılı olaraq artır, MA miqdarında isə statistik azalma müşahidə olunur. Bu dəyişikliklər klozapinlə müqayisədə tipik neyroleptik haloperidolun xroniki təyini fonunda özünü daha qabarıq şəkildə göstərir.

1. 21 gün müddətində haloperidol və klozapin təyin olunmuş hər iki cinsdən olan ağ siçovulların qanında cinsiyyət hormonlarının qatılığı (PL müstəsna olmaqla) statistik olaraq azalır. Bu parametrlərə klozapinin təsir gücü, haloperidoldan nəzərəcarpacaq dərəcədə geri qalır.

2. Haloperidol və klozapinin dərəcəsi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara 21 günlük təyini fonunda onlardan doğulan balaların sağlamlıq və letallıq göstəricilərində, fərqli cins, kəmiyyət tərkibi və fiziki inkişafında ciddi kəmiyyət və keyfiyyət dəyişiklikləri müşahidə edilir. Çarpaz müqayisədə, dozadan asılı statistik olaraq dərinləşən bu dəyişikliklər, haloperidol təyin olunmuş siçovullardan törənən nəslində özünü kəskin şəkildə göstərir.

3. Haloperidol və klozapinin dərəcəsi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara 21 günlük təyini fonunda onlardan törənən balaların ilkin postnatal inkişaf dövründəki davranış parametrləri və hərəkət-sensor reaksiyalarının formalaşma sürətində müşahidə olunan ciddi dəyişiklik klozapinin təyini fonunda, haloperidol alan siçovullar qrupunun balaları ilə müqayisədə daha zəif intensivlikdə özünü göstərir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi: İlk dəfə olaraq haloperidol və klozapinin eyni zamanda davranış parametrlərinə, baş beyin strukturlarında LPO məhsullarının, MA-in, qanda cinsiyyət hormonlarının miqdarına və həmçinin doğulan balaların sayına, fiziki inkişafına təsiri kompleks şəkildə müqayisəli tədqiq olunmuşdur. Tədqiqatların nəticələri sübut etmişdir ki, haloperidol klozapinlə müqayisədə davranış parametrlərini dozadan asılı olaraq daha güclü şəkildə sütləşdirir. Baş beyin strukturlarında LPO məhsullarının miqdarı klozapinin təyini fonunda normanın daxilində olsa da, haloperidolun xroniki təyini zamanı artır. Neyroleptiklərin xroniki qəbulu zamanı MA miqdarında azalma müşahidə edilir. Hər iki preparatın cinsiyyət hormonlarının miqdarına təsirinə tədqiqi sübut edir ki, haloperidol klozapinlə müqayisədə dozadan asılı olaraq hormonların miqdarını daha çox azaldır (PL müstəsna olmaqla). Haloperidol klozapinlə müqayisədə həmçinin doğulan balaların sayına, fiziki inkişafına və s. daha mənfi təsir göstərir. Bu proseslərə neyroleptiklərin istifadə dozasının artırılması daha neqativ təsir göstərir.

Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti: XXI-əsrə də neyroleptiklərə olan tələbatın artması, psixi pozulmadan əziyyət çəkən şəxslərin daha çox reproduktiv yaş dövründə olan insanlardan ibarət olması ilə bağlıdır. Reprodaktiv yaş dövründə olan cütlüklərdən hər hansı birinin bu maddələri qəbul etməsi, xüsusilə planlaşdırılmayan hamiləliklər zamanı, hamiləliyin gedişinə nəzarət mexanizmlərinin

və monitorinqlərin aparılmasında ciddi problemlərin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Bu nöqtəyi-nəzərdən haloperidol və klozapinin 21 günlük təyini fonunda hamiləliyin baş verməsi, gedişi, dölün qüsurlu inkişafına təsirinin eksperimental yolla sübuta yetirilməsi, neyroleptiklər qrupunun reproduktiv funksiyaya mənfi təsirinin təsdiqlənməsi, praktik təbabət üçün xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

Tədqiqatların nəticələrinə əsasən haloperidolun və yaxud klozapinin xroniki təyininin reproduktiv sistemə neqativ təsirinin səbəblərini aşkar etmək və yaranan zərərli təsirlərin aradan qaldırılmasının eksperimental modelinin işlənib hazırlanması və klinik protokolların hazırlanması istiqamətində ilkin mənbə kimi çox əhəmiyyətlidir.

Aparılan tədqiqatlar, klinik nöqtəyi-nəzərdən, antipsixotik maddələri xroniki qəbul edən cütlüklərdən biri və yaxud hər ikisinin, planlaşdırılan hamiləliklər zamanı baş verə biləcək hamiləlik və döl patologiyaları haqqında ilkin məlumatlarının olması və onun qarşısının alınması üçün profilaktik tədbirlərin görülməsinə imkan verir. Alınan nəticələr həmçinin, neyroleptiklər qrupundan olan antipsixotik dərman maddələrini, zərurət üzündən mütəmadi qəbul edən hamilə qadınlara ginekoloji nəzarətin planlaşdırılması zamanı, yardımçı vasitə rolunu oynaya bilər. Aparılan elmi-tədqiqatın nəticələri farmakologiya fənninin tədrisi prosesinə daxil edilməklə, dərslik, dərs vəsaiti, metodik işləmə və elmi məqalələr hazırlanarkən, ilkin istinad mənbəyi kimi istifadə oluna bilər.

Aprobasiya və tətbiqi: Dissertasiya işinin ayrı-ayrı fraqmentləri tibb elmləri doktoru Əzəm Təyyar oğlu Ağayevin anadan olmasının 75 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materiallarında, İctimai sağlamlıq və səhiyyə VI cild, Bakı-2019, Azərbaycan Tibb Universitetinin Neyrocərrahlik kafedrasının yaranmasının 50-illiyinə həsr edilmiş “Neyrocərrahliğin müasir problemləri” mövzusunda Beynəlxalq Elmi-Praktik Konfransın materiallarında, 11-12 may 2019-cu il, Bakı-2019, Международная научно-практическая конференция, Наука и образование в XXI веке, Россия, Тамбов, 31 июля 2020г, Част 1, Тамбов 2020, orprobasiya olunmuşdur.

Tədqiqatın nəticələri psixiatriya, ginekologiya, nevrologiya təcrübəsində psixi xəstələrin müalicəsində, eyni zamanda

farmakologiya, psixiatriya, ginekologiya dərslərinin keçilməsində və elmi tədqiqat işlərinin aparılmasında tətbiq olunacaqdır.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı:

Dissertasiya işinin mövzusu ATU-nun farmakologiya kafedrasının elmi-işlər planının bir hissəsini təşkil edir (Dövlət qeydiyyat nömrəsi №01114090, UOT:61.577.1). Müvafiq bölmələr üzrə elmi-tədqiqatlar ATU-nun farmakologiya kafedrasında və Elmi Tədqiqat Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiya işinin həcmi və strukturu.

Dissertasiya 173 səhifədə (ümumilikdə, 232.757 işarə) kompüter vərəqində çap edilmişdir və girişdən (10.914 işarə), ədəbiyyat icmalından (46.806 işarə), tədqiqatın material və metodlarından (13.683 işarə), 2 fəsil şəxsi araşdırmadan (III fəsil-52.568 işarə, IV fəsil - 49.085 işarə), yekundan (50.875 işarə), nəticələrdən (3.085 işarə), praktiki tövsiyələrdən (1.591 işarə), ədəbiyyatın siyahısından (43.585 işarə) ibarətdir.

Dissertasiya 19 cədvəl və 9 şəkil ilə illüstrasiya edilmişdir. Ədəbiyyat siyahısı 260 mənbəni əhatə edir, onlardan 24 azərbaycan, 114 rus, 122-si isə digər ölkə alimlərinin əsərləridir.

Tədqiqatların material və metodları.

Tədqiqatlar çəkisi 180-220 qr. olan vivariumda, adi şəraitdə saxlanılan 486 baş hər iki cinsdən olan ağ sağlam siçovullar üzərində aparılmışdır. Tədqiqatlarda haloperidolun 0,5, 3 mq/kq və klozapinin 10, 20 mq/kq dozəsindən istifadə edilmişdir⁸. Nəzarət qrupu heyvanlara fizioloji məhlul 0,2 ml 100 q çəkiyə olmaq şərtilə qarındaxili yeridilmişdir. Neyrokimyəvi tədqiqatlar üçün siçovulların 30-u dekapitasiya olunaraq müvafiq beyin strukturları ayrılmış və müayinəyə götürülmüşdür.

⁸ Асметов, В.Я., Ганиев, М.М., Гасымова, Г.Н., Меликова, Н.В., Багирова, Н.В. Определение продуктов ПОЛ под действием галоперидола на фоне введения верапамила, парацетама и мексидола в разных структурах головного мозга в острых опытах у крыс.// «Medical drugs for humans. Modern issues of pharmacotherapy and prescription of medicine» Materials of the V International Scientific and Practical Conference, 11-12 March 2021 Kharkiv, p. 205-208.

Birinci qrupda haloperidol və klozapinin dozadan asılı olaraq davranış parametrlərinə təsiri öyrənilmişdir.

İkinci və üçüncü qrupa daxil edilən erkək ağ siçovullarda haloperidol və klozapinin 21 günlük təyini fonunda baş beyinin müxtəlif strukturlarında LPO məhsulları və MA-in miqdarı təyin edilmişdir.

Dördüncü qrupda isə erkək və dişi siçovullara haloperidol və klozapinin xroniki təyini fonunda reproduktiv hormonların qatılığında əmələ gələn dəyişiklik öyrənilmişdir.

Beşinci qrupda dişi, erkək və hər iki cinsə neyroleptiklərin xroniki təyini fonunda yeni törənən nəslin erkən postnatal inkişaf dövründə fiziki inkişaf və davranış parametrlərində törənən dəyişikliklərin tədqiq olunmuşdur.

Ağ siçovulların davranış parametrlərinin təyini zamanı klassik və informativ müayinə metodu olan “Açıq sahə” metodundan istifadə edilmişdir (M.M.Qəniyev, 1985).

Beyinin müxtəlif strukturlarından hazırlanmış homogenatda LPO məhsullarının və MA-in miqdarını təyin etmək üçün Spektrofotometriya (SF-16, Rusiya Federasiyası) metodundan istifadə edilmişdir.

Cinsiyyət hormonların qatılığı immunoferment analizləri üçün (Pishtaz, İran İR) testlərdən istifadə olunmaqla aparılmışdır.

Dişi ağ siçovullarda hamiləliyin baş verməsi uşaqlıq yolundan götürülmüş yaxmada spermatozoidlərin təyini ilə müəyyən edilmiş, hamiləliyin gedişi zamanı fiziki aktivlik və parametrlərdə törənən dəyişikliklər, yeni doğulmuş balalarda erkən postnatal inkişaf dövrlərində fiziki inkişaf və qüsurlar müvafiq hərəki metodlardan istifadə edilməklə (“Açıq sahə”, “Şərti Reflekslərdən Passiv Qorunma”) vizual müşahidə fonunda aparılmışdır.

Alınmış nəticələrin dürüstlük və statistik təhlili müvafiq qruplar üzrə müqayisəli surətdə, parametrik (T-Styudent) və qeyri-parametrik (Uilkokson-Manni-Uitni) kriteriyaların tətbiqi ilə aparılmışdır. Bütün hesablamalar kompüter proqramı ilə EXCEL-2010 həyata keçirilmişdir. Nəticələr cədvəllərdə və şəkillərdə öz əksini tapmışdır.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Haloperidol və klozapinin ağ siçovulların davranış parametrlərinə, xroniki təyini fonunda isə baş beyinlərinin müxtəlif strukturlarında LPO məhsullarının, monoaminlərin miqdarında, reproduktiv hormonların qatılığında baş verən dəyişikliyə təsirinin tədqiqi

Davranış parametrlərinin öyrənilməsində haloperidol (0,5 və 3 mq/kq) və klozapindən (10 və 20 mq/kq) istifadə olunmuşdur. Haloperidol 0,5 mq/kq dozada davranış parametrlərindən hərəkəti aktivliyi 50,1%, müayinə aktivliyini 50,9%, vertikal aktivliyi 64,7%, qryuminqi 50,8%, defekasiyanı isə 44,9% azaltdığı halda, 3 mq/kq dozada isə davranışın bütün parametrlərini daha qabarıq statistik dürust süstləşdirmişdir. Klozapin 10 mq/kq dozada hərəkəti aktivliyi 51,9%, müayinə aktivliyini 90,1%, vertikal aktivliyi 84,1%, qryuminqi 52,9% azaltdığı halda, defekasiya isə 100% azalmışdır. 20 mq/kq klozapinin təsirindən isə davranışın bütün parametrləri statistik dürust daha da süstləşmişdir. Haloperidol klozapinlə müqayisədə davranış parametrlərini dozadan asılı olaraq daha qabarıq süstləşdirir. Bu süstləşmə dərman maddələrinin dofaminergik sistemə göstərdiyi süstləşdirici təsirlə bağlıdır ⁹.

Tədqiq olunan neyroleptiklərin pro və yaxud antioksidant təsir effektinə malik olmasını öyrənən zaman məlum olmuşdur ki, haloperidol 0,5mq/kq dozada hipotalamusda DK-nın miqdarını 28,4%, HP-in miqdarını 23,1%, MDA-nın miqdarını 33,7% $p<0,01$ artırdığı halda, 3mq/kq haloperidolun təsirindən isə DK-nın miqdarını 2,4 dəfə, HP-nin miqdarını 93,1%, MDA-nın miqdarını isə 2,5 dəfə artırmışdır. Frontal qabıqda 0,5 mq/kq haloperidolun təsirindən DK-nın miqdarı 44,6%, HP-in miqdarı 31,9%, MDA-nın miqdarı 32,4% $p<0,01$ artdığı halda, 3 mq/kq haloperidolun təsirindən DK-nın miqdarı 2,4 dəfə, HP-in miqdarı 99,3%, MDA-nın miqdarı isə 2,2 dəfə statistik

⁹ Reynolds, G.P. Beyond the dopamine hypothesis: The neurochemical pathology of schizophrenia. Br. J. Psychiatry, 1989; P.155-305.

dürüst artmışdır. Zolaqlı cisimdə 0,5 mq/kq haloperidolun təsirindən DK-nın miqdarı 27,8%, HP-in miqdarı 24,3%, MDA-nın miqdarı 21,9% $p<0,01$ artdığı halda, 3 mq/kq haloperidolun təsirindən isə DK-nın miqdarı 2,8, HP-in miqdarı 2, MDA-nın miqdarı isə 2,1 dəfə artmışdır.

Klozapin 10 və 20 mq/kq dozada hipotalamusda DK-nın miqdarını 5,4%; 16,3% artırdığı halda, HP-in və MDA-nın miqdarını dozadan asılı olaraq azaltmışdır. Frontal qabıqda DK-nın miqdarını 10,9%; 18,2% $p<0,01$ artırmışdır. HP-in miqdarında demək olar ki, dəyişiklik olmamış, bundan fərqli olaraq MDA-nın miqdarında dozadan asılı olaraq azalma müşahidə olunmuşdur. Zolaqlı cisimdə də DK-nın miqdarı artdığı halda, HP-nin miqdarında azalma müşahidə olunmuş, MDA-nın miqdarında isə demək olar ki, dəyişiklik müşahidə olunmamışdır. Aldığımız nəticələrə görə haloperidolun prooksidant, klozapinin isə antioksidant təsir xüsusiyyətləri daşması fikri digər müəlliflərin nəticələri ilə üst-üstə düşür ^{10,11}.

MA-in miqdarını tədqiq edən zaman məlum olmuşdur ki, 0,5mq/kq dozada haloperidolun təsirindən serotoninin miqdarı hipotalamusda 30,1%, zolaqlı cisimdə 47%, frontal qabıqda isə 29%, 3mq/kq dozasının xroniki təyini fonunda isə serotoninin miqdarı hipotalamusda 51,7%, zolaqlı cisimdə 58,7% və frontal qabıqda isə 43% statistik dürüst azalmışdır. Klozapinin 10 mq/kq dozasının xroniki təyini fonunda bu göstərici hipotalamusda 9%, zolaqlı cisimdə 11,2%, frontal qabıqda 12,9% azaldığı halda, 20 mq/kq klozapinin xroniki təyini fonunda bu göstərici hipotalamusda 11,8%, zolaqlı cisimdə 16,4%, frontal qabıqda isə 16% azalmışdır.

Haloperidolun 0,5mq/kq dozada xroniki təyini fonunda NE-nin miqdarı hipotalamusda 34,5%, zolaqlı cisimdə 54,8%, frontal qabıqda 29,8% azaldığı halda, 3mq/kq dozada xroniki təyini fonunda isə

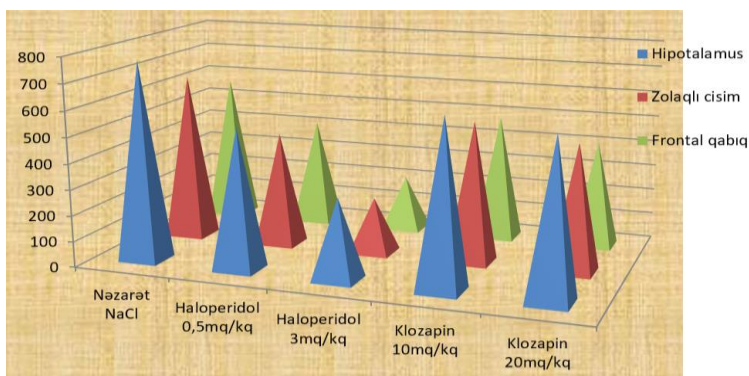
¹⁰ Алфимов П. В. Метаболический синдром у больных психозами (обзор литературы)/ П.В.Алфимов, П.В.Рывкин, М.Я.Ладыженский, С.Н.Мосолов // Современная терапия психических расстройств. - 2014. - №3. - С. 8-14.

¹¹ Attard A. Comparative effectiveness of atypical antipsychotics in schizophrenia: what have real-world trials taught us? / A. Attard, D. M. Taylor // CNS Drugs. 2016. - Vol. 26(6). - P. 491-508.

NE-nin miqdarının hipotalamusda azalması daha da kəskinləşib 60,9%-ə çatır. Zolaqlı cisim və frontal qabıqda da haloperidolun tədqiq etdiyimiz dozasının xroniki təyini nəticəsində NE-ergik sistemin fəallığında statistik dürüst azalma baş verir.

Klozapinin 10mq/kq dozada xroniki təyini fonunda neurotransmitterin miqdarı hipotalamusda 19,8%, zolaqlı cisimdə 13,9% və frontal qabıqda 15,6% azaldığı halda, 20 mq/kq klozapinin təsirindən isə norepinefrinin miqdarı hipotalamusda 21,7%, zolaqlı cisimdə 17,8%, frontal qabıqda isə 18,1% statistik dürüst azalmışdır.

Haloperidol və klozapinin dozadan asılı xroniki təyini fonunda DA miqdarı digər MA-lər kimi etibarlı dərəcədə azalır. Haloperidolun 0,5mq/kq dozada xroniki təyini fonunda DA miqdarının zolaqlı cisimdə 31,7%, 3mq/kq dozada isə dofaminin miqdarı hipotalamusda 59,5%, zolaqlı cisimdə 66,7%, frontal qabıqda 63,2% azalmışdır. Alınmış nəticələrdən aydın görünür ki, klozapin dozadan asılı olaraq hər üç strukturda MA-in miqdarını haloperidolun hər iki dozası ilə müqayisədə kiçik rəqəmlərlə ifadə olunan azaltmışdır. Nəticələr çəkil 1-də verilmişdir.



Şəkil 1. Haloperidol və klozapinin erkək ağ siçovulların baş beyin strukturlarında dofaminin miqdarına təsiri

Tədqiq olunan antipsixotik dərman maddələrinin xroniki təyini fonunda MA-lərin birləşdiyi reseptorların blokadası hesabına, MA-lərin parçalanmasının sürətlənməsi və buna görə də onların miqdarı-

nın baş beyin strukturlarında azalmasına səbəb olması kimi izah oluna bilər^{12,13}.

Tədqiqatlarda erkək və dişi heyvanlara haloperidol və klozapinin xroniki təyini fonunda cinsi hormonların miqdarında (Tü, Ts, FSH, LH, PL, PG, ER, ED) baş verən dəyişiklikləri öyrəndik. Erkək heyvanlara haloperidolun 0,5mq/kq dozada xroniki təyini fonunda Tü hormonu 6,8%, Ts hormonu 13,9%, FSH 24,1% (bunlardan Ts hormonunun göstərici etibarsız olaraq dəyişilmişdir), LH-un qatılığı 49% azaldığı halda, PL-in qatılığı 33,3% artmış, PG-nun qatılığı 74,6%, ER-un qatılığı 77%, və ED-un qatılığı isə 97% statistik dü-rüst azalmışdır. Haloperidolun 3 mq/kq dozada xroniki təyini fonun-da isə bu göstəricilər daha qabarıq şəkildə statistik dü-rüst azalmışdır.

Erkək heyvanlara klozapinin dozadan asılı olaraq xroniki təyini fonunda Tü, Ts, PL (istisna olunmaqla), FSH, LH, PG, ER, ED hor-monların qatılıqları qan plazmasında nəzərə cərpacaq dərəcədə azal-mışdır. Klozapinin 10 mq/kq dozada xroniki təyini fonunda Tü hor-monunun qatılığı 6,4%, Ts-un qatılığı 5%, FSH-un qatılığı 31,1%, LH-un qatılığı 44,5%, PG-un miqdarı 45,5%, ER-un miqdarı 65,8%, ED-un miqdarı 96,3% azaldığı halda, PL-in miqdarı isə 14,2% art-mışdır. Klozapinin 20 mq/kq dozada xroniki təyini zamanı isə Tü-un qatılığı 6,1%, Ts-in qatılığı 19,8%, FSH-in qatılığı 20,7%, LH-un qatılığı 48,7%, PG-un qatılığı 48,59%, ER-un qatılığı 31,7%, ED-un qatılığı 96,7% azaldığı halda, PL-in qatılığı isə 27,12% artmışdır. Tədqiqatların nəticələrindən məlum olur ki, təyin olunan preparatla-rın təsirindən erkək heyvanlarda cinsi hormonların qatılıqları dəyişik-liyə məruz qalır. Haloperidol dozadan asılı olaraq klozapinlə müqayis-ədə erkək heyvanların qanındakı hormonların qatılığına daha çox azaltmışdır.

¹² De Hert, M. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. / M. De Hert, C.U. Correll, D.Cohen //Schizophr Res., 2016, vol. 117(1), P. 68-74.

¹³ Chan, J. Combination therapy with non – clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. /J.Chan, M.Swetting// J.Psychofarmacology. 2017, 21 (6), P. 657-664.

Haloperidol və klozapinin dozadan asılı olaraq xroniki təyini fonunda dişi heyvanların cinsi hormonlarının qatılığında (Tü, Ts, FH, LH, PL, PG, ER, ED) baş verən dəyişikləri tədqiq etdikdə məlum olmuşdur ki, haloperidolun 0,5mq/kq dozasının təsirindən dişilərdə Tü hormonunun qatılığı 19,1%, Ts hormonunun qatılığı 31,7%, FSH-un qatılığı 37,8%, LH qatılığı 51%, PG-un qatılığı 49,6%, ER-un qatılığı 52,4%, ED-un qatılığı 38% azaldığı halda, PL-in qatılığı 37% artmışdır. Haloperidolun 3mq/kq dozasının xroniki təyini fonunda dişi heyvanların qanında Tü hormonunun qatılığı 38,1%, Ts hormonunun qatılığı 46,9%, FSH-un qatılığı 48,2%, LH-un qatılığı 63,7%, PG-un qatılığı 56,5%, ER-un qatılığı 73%, ED-un qatılığı 78,2% azaldığı halda, PL-in miqdarı 78,2% artmışdır.

Klozapinin 10 mq/kq dozada dişi ağ siçovullara xroniki təyini fonunda qanda Tü hormonunun qatılığını 14,3%, Ts hormonunun qatılığını 14%, FSH-un qatılığını 22,2%, LH-un qatılığını 62,8%, PG-un qatılığını 42,2%, ER-un qatılığını 40,5%, ED-un qatılığını 28,2% azaltdığı halda, PL-in qatılığını 11,3% artırmışdır. Bu dəyişikliklər 20 mq/kq dozada klozapinin təsirindən qismən dərinləşmişdir. Bu pozulmalar haloperidolun dozadan asılı olaraq əmələ gətirdiyi pozulmalarla müqayisədə nisbi xarakter daşıyır.

Aparılmış tədqiqatların alınmış nəticələri cədvəl 1-də verilmişdir.

Cədvəl 1.

Haloperidol və klozapinin xroniki təyininin dişi ağ siçovulların qanında cinsi hormonların qatılığına təsiri $M \pm m$; $n=6$

No	Qruplar	Tü(nmol/l)	Ts(pq/ml)	FSH(ME/ml)	LH(ME/ml)
1	İntakt	0,21±0,03	0,79±0,04	1,58±0,12	1,72±0,03
2	Haloperidol 0,5mq/kq P %	0,17±0,01 > -19,1	0,54±0,03 <0,05 -31,7	1,00±0,024 <0,05 -37,8	0,73±0,02 <0,001 -51
3	Haloperidol 3mq/kq P %	0,13±0,02 <0,05 -38,1	0,42±0,02 >0,61 -46,9	0,82±0,03 >0,01 -48,2	0,59±0,06 <0,001 -63,7
4	Klozapin 10mq/kq P %	0,18±0,02 >0,05 -14,3	0,68±0,06 <0,001 -14	1,23±0,08 <0,05 -22,2	0,64±0,02 <0,001 -62,8
5	Klozapin 20mq/kq P %	0,15±0,04 >0,05 -28,6	0,63±0,02 <0,001 -20,3	1,19±0,07 <0,05 -24,7	0,62±0,01 <0,001 -64

Cədvəl 1-in davamı					
	Qruplar	PL(ME/ml)	PG(nmol/l)	ER(nq/l)	ED(pq/ml)
1	İntakt	240,4±6,3	14,2±1,06	1,88±0,09	14,28±1,05
2	Haloperidol	329,9±7,2	7,14±1,08	0,82±0,04	8,86±0,03
	0,5mq/kq	>0,01	<0,001	<0,05	<0,001
	P %	37	-49,6	-52,4	-38
3	Haloperidol	420,7±6,8	6,18±0,80	0,51±0,02	3,12±0,09
	3mq/kq	>0,01	<0,001	<0,05	<0,05
	P %	75	-56,5	-73	-78,2
4	Klozapin	271,8±5,4	8,21±0,84	1,12±0,06	10,26±0,8
	10mq/kq	<0,001	>0,01	<0,05	<0,01
	P %	11,3	-42,2	-40,5	-28,2
5	Klozapin	297,6±5,4	7,99±0,76	1,06±0,04	9,19±0,5
	20mq/kq	<0,001	>0,01	<0,05	<0,01
	P %	23,7	-43,8	-43,7	-35,7

p - dürüstlük əmsali

Alınmış nəticələrdən belə qənaətə gəlirik ki, haloperidolun uzunmüddətli qəbulu baş beyinin müxtəlif strukturlarında MA miqdarını azaldır. MA-in miqdarının azalması cinsi sistemin fəaliyyətində mühüm rol oynayan bir çox neyropeptidlərin qatılığının dəyişməsinə səbəb olur. Bu azalmalar ilə LH-un qatılığının azalması arasında əlaqənin olması sübuta yetirilmişdir ¹⁴. Antipsixotik dərman maddələrinin xroniki qəbulu təkcə LH-un qatılığının azalması ilə deyil, eyni zamanda demək olar ki, PL müstəsna olmaqla bütün cinsi hormonların qatılığında azalmanın əmələ gəlməsinə səbəb olmuşdur. Bu azalmalar apardığımız tədqiqatlarda bir daha öz təsdiqini tapmışdır.

Haloperidol və klozapinin xroniki təyini fonunda yeni törənən nəslin antenatal və postnatal dövrlərdə inkişafında baş verən dəyişikliklərin müqayisəli tədqiqi

Tədqiq olunan dərman maddələrinin dişi sişovullarda hamiləliyin müddətinə təsirini tədqiq edən zaman məlum olmuşdur ki, haloperidolun 0,5mq/kq dozasının xroniki təyini fonunda hamiləliyin müddəti 1,75 gün, 3mq/kq dozasının təsiri nəticəsində 3,45 gün, klo-

¹⁴ Harbison, A.F. Antiinfective therapy for pregnant or lactating patients in the emergency department. /A.F.Harbison, D.M.Polly, M.E.Musselman //Am J Health Syst Pharm. 2015;72(3), P.189-197.

zəpənin 10mq/kq dozada təsirindən 1,25, 20 mq/kq dozasının təsirindən isə 1,75 gün qısalmışdır. Dərmanların bədən çəkisinə təsirini tədqiq edən zaman məlum olmuşdur ki, haloperidolun 0,5mq/kq dozası tətbiq edilən siçovullarda doğuşdan əvvəlki çəkənin 8,7%, 3mq/kq dozada haloperidolun təsirindən 12%, 10 mq/kq dozada klozapinin təsirindən 5,8%, 20 mq/kq dozada klozapinin təsirindən isə 7,3% statistik dərəcədə azalmışdır. Hər iki preparatın dozadan asılı olaraq xroniki təyini fonunda hamiləliyin gedişi zamanı hamilə siçovulların davranışlarında nəzərə çarpan kənara çıxmaların baş verdiyini vizual müşahidə olunmuşdur.

Hamilə siçovulların selikli qışalarının təmiz, xarici tük örtüyünün hamar və sıx olmaması qeydə alınmışdır. Bütün tədqiqat qrupları üzrə hamilə dişilər doğuşa 2-3 gün qalmış balalarını yerləşdirmək üçün samandan yuva qurmamaları müşahidə edilmişdir. Digər tərəfdən müvafiq təcrübə qrupları üzrə hamilə siçovullarda doğuş prosesinin gedişi və xarakterində əhəmiyyət kəsb edən fərqin istisnalıq təşkil etdiyi müəyyən edilmişdir.

Təcrübələrimizdə hamilə siçovulların hamiləliyin axır günlərindəki bədən çəkisi ilə doğuşdan sonrakı çəki arasındakı fərq və dəyişilmələr qiymətləndirilmişdir. Dişilərin südərmə dönməndə onların yenidoğulmuş balalara qarşı qayğı göstərməsi tendensiyasının azalması qeydə alınmışdır. Siçovulların balaları ətraf mühətdən qorunması və onları örtməsi hallarının azalması, həmçinin öz balasını dişləyib yaralamaq kimi hərəkətlərin artması diqqəti cəlb etmişdir. Haloperidolun 0,5mq/kq dozası təyin edilmiş qrupda heyvanların doğuşdan sonra ki çəkələri 3%, 3 mq/kq dozası təyin edilmiş heyvanların doğuşdansonrakı çəkələrində 12% azalma olduğu halda, 10 mq/kq dozada klozapinin təsirindən 5,2%, 20 mq/kq dozada klozapinin təsirindən isə 7,9% artım müşahidə edilmişdir. Bu da haloperidolla müqayisədə klozapinin digər istiqamətli təsirinin nəticəsidir. Alınmış nəticələr digər tədqiqatlarda da öz təsdiqini tapmışdır ^{15,16}.

¹⁵ Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия. М:Медиабюро; 2015;620с,с.125-152

¹⁶ Риодран, Н.Я. Атипичный антипсихотик и метаболический синдром у пациентов с шизофренией. // Американское здравоохранение и лекарственные средства. - 2014. - Т. 5, №6,С. 186- 194.

Doğuşdan sonrakı müddətdə yeni törənən nəsilə çoxlu fiziki qüsura və ya anomaliyaya rast gəlinmişdir. Üz və kəllədə anatomik strukturların, o cümlədən çənənin, damağın, burun boşluğunun, göz yuvasının simmetriyasının pozulması qeydə alınmış, balaların ölü doğumuna rast gəlinmişdir. Haloperidolun 0,5mq/kq dozasının xroniki təyini zamanı balaların çəkisi 24,6%, 3mq/kq dozasının təyini zamanı isə 41,5% statistik düürüst azalmışdır ($p<0,05$). Klozapinin 10mq/kq dozasının təyini fonunda balaların bədən çəkisinin azalması 20%, 20 mq/kq dozasının təyini zamanı isə 22,2% olmuşdur.

Tədqiqat qrupları üzrə doğulan balaların sayında da azalma müşahidə edilmişdir. Haloperidolun 0,5mq/kq dozasının xroniki təyini fonunda doğulan balaların ümumi sayı 33,3%, 3mq/kq dozasında doğulan balaların sayı 61,1%, klozapinin 10 mq/kq dozasında doğulan balaların ümumi sayı 13%, 20 mq/kq dozada qəbul etmiş qrupdakı balaların sayı 17,6% azalmışdır.

Tədqiqatlarda haloperidolun 0,5mq/kq, 3mq/kq və klozapin 10 və 20mq/kq dozasının xroniki təyini fonunda diş siçovullarda doğuşun gedişi və xarakteri kəskin fərqlənmişdir. Haloperidolun dozadan asılı olaraq xroniki təyini zamanı əmələ gələn pozulmalar klozapinlə müqayisədə daha ciddi xarakter daşımışdır. Doğuşdan sonra aparılmış vizual müşahidə bütün tədqiqat qrupları üzrə törənən nəslin bəzilərinin zahiri görünüşündə anomaliya halının olmasını aşkara çıxarmışdır.

Nəzarət qrupu ilə müqayisədə, tədqiq edilən hər iki preparatın dozadan asılı təsirindən ölü balaların doğulması müşahidə edilmişdir. Haloperidolun 0,5mq/kq dozasının təsirindən ölü balaların sayı 8 (11,7%), 3mq/kq dozasının təsirindən 10 (19,6%) və klozapin 10mq/kq dozasının təsirindən 2 (2,8%), klozapini 20 mq/kq dozasının təsirindən isə 3(4,5%) olmuşdur. Haloperidolun və klozapinin tədqiq olunan hər iki dozasının dişilərə xroniki təyini fonunda törənən nəslin cinsiyyət göstəriciləri də öyrənilmişdir. Nəzarət qrupundakı dişilərdən törənən nəsilə erkək və diş cinsli balaların say miqdarı 44 olduğu halda, haloperidolun 0,5mq/kq dozasının dişilərə xroniki təyini fonunda törənən nəsilə erkək balaların sayı 33 (55,5%), diş balaların sayı isə 27 (45,5%), 3mq/kq dozasının xroniki təyini zamanı isə erkək cinsli balaların sayı 20 (48,7%), diş cinsli balaların sayı

isə 21 (51,3%) olmuşdur. Klozapinin 10mq/kq dozasının xroniki təyini fonunda erkək cinsli balaların sayı 37 (53,6%), dişi cinsli balaların sayı 32 (46,4), 20 mq/kq dozasının təyini fonunda isə erkək cinsli balaların sayı 39 (59,1%), dişi cinsli balaların sayı isə 27 (40,9%) olmuşdur. Buradan belə bir nəticə çıxarmaq olar ki, dişi heyvanlara təyin etdiyimiz preparatlar yeni törənən nəslin cinsiyyət sayına azacıq fərqləri nəzərə almasaq nəzərə carpacaq dərəcədə təsir göstərməmişdir.

Tədqiqat dərmanlarının dişilərə xroniki təyini fonunda törənən nəslin digər inkişaf göstəricilərindən qulaq seyvanının açılması sürətinin haloperidolun 0,5mq/kq dozasının təsirindən 22,2%, 3mq/kq dozasının təsirindən 55,6%, klozapinin 10mq/kq dozasının təsirindən 5,6%, 20 mq/kq dozasının təsirindən isə 16,6% gec açıldığı məlum olmuşdur. Qeyd etdiyimiz fiziki inkişaf meyarları klozapinlə müqayisədə haloperidolun dozadan asılı təsirindən özünü qabarıq göstərmişdir. Tədqiq olunan dərmanların hər iki dozasının dişilərə təyini fonunda törənən nəslin birincili tük örtüyünün əmələ gəlməsi nəzərəcarpacaq dərəcədə gecikir. Nəzarət qrupunda tük örtüyünün əmələ gəlməsi $5,4 \pm 0,24$ gün olduğu halda, haloperidolun 0,5mq/kq dozası qrupunda bu $6,2 \pm 0,24$ gün, 3mq/kq dozasından $6,6 \pm 0,24$ gün, klozapin 10mq/kq dozasından $5,9 \pm 0,24$ gün, 20 mq/kq dozasından isə $6,0 \pm 0,31$ olmuşdur. Bu da dərman maddələrinin xroniki təyini zamanı əmələ gətirdiyi əlavə teratogen effektlərdən irəli gəldiyini göstərir^{17,18,19}.

Eyni zamanda əks geotaksis reaksiyanın əmələ gəlməsində gecikmə müşahidə olunur. Yeni nəslin əks geotaksis reaksiyasının

¹⁷ Сарсембаев, К.Т. Прогностические факторы клинической динамики невротических расстройств по данным эпидемиологического исследования /К.Т. Сарсембаев, К.С.Алтынбеков. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2015. – № 4. – С. 83–86.

¹⁸ Gilbert-Barness, E.Teratogenic causes of malformations // Ann Clin Lab Sci. - 2010. - №40. - P. 99-114.

¹⁹ Fullard J.F., Halene T.B., Giambartolomei C., Haroutunian V., Akbarian S., Roussos P. Understanding the genetic liability to schizophrenia through the neuroepigenome // Schizophr. Res. 2016. Vol.177. N 1–3. P. 115–124.

əmələ gəlməsi nəzarət qrupunda $6,8 \pm 0,37$, haloperidolun $0,5 \text{mq/kq}$ dozasının təyini fonunda $7,2 \pm 0,32$, 3mq/kq dozasının təyini fonunda $7,3 \pm 0,2$, klozapinin 10mq/kq dozasının təyini fonunda $7,2 \pm 0,24$, 20mq/kq dozasının təyini fonunda isə $7,4 \pm 0,31$ olmuşdur.

Dişi cinsli balalarda balalıq yolunun açılması, erkək cinsli balalarda toxumlğun yerini tutması müddətinin uzanması tendensiyasının artması vizual olaraq qeydə alınsa da, bu statistik əhəmiyyət kəsb etməmişdir ($p > 0,05$).

Anomaliyalı doğulan balaların sayı haloperidolun $0,5 \text{mq/kq}$ dozasını xroniki qəbul etmiş qrupda 2 balada, 3mq/kq dozasını qəbul etmiş qrupda 3 balada, klozapin 10 və 20mq/kq dozada qəbul etmiş qruplarda 1 balada rast gəlinmişdir. Tədqiqat dərmanları təyin edilmiş dişi siçovullarda hamiləliyin gedişində nəzərəcarpacaq dəyişikliyin baş verməsi və vizual olaraq doğuş prosesində normadan kənara çıxmaların müşahidə edilməsi qeydə alınmışdır. Bəzi balalarda kəllə və üz skeleti simmetrik olmamış, ətraflar, quyruq, göz yuvası, burun dəlikləri, ağız yarığında anomaliya halı qeydə alınmışdır.

Tədqiq etdiyimiz dərmanların erkəklərə xroniki təyini zamanı onlarla cütləşdirilən dişilərdə hamiləliyin gedişi və törənən nəsilə toksiki təsir effekti daha qabarıq olmuşdur.

Yeni törənən nəslin sayına diqqət yetirdikdə görürük ki, haloperidolun $0,5 \text{mq/kq}$ dozasının erkəklərə təyini fonunda törəyən balaların sayı müqayisədə 22 bala, 3mq/kq dozasının təyini fonunda 28 bala, klozapinin 10mq/kq dozasının təyini zamanı 8 bala, 20mq/kq dozada qəbul etmiş qrupda isə 10 bala az doğulmuşdur. Daha ciddi statistik dürüst azalma haloperidolun 3mq/kq dozasının təsirinə məruz qalmış erkəklərdən törənən nəslin sayında müşahidə olunmuşdur. Bu da tədqiqat preparatlarının dozadan asılı yeni törənən nəslin sayına və çəkisinə mənfi təsir göstərdiyinin əsas təzahürüdür.

Göründüyü kimi, tədqiqat dərmanlarının dişilərə təyini fonunda doğulan balaların, erkəklərə təyini fonunda törəyən balalardan fərqli olaraq onların çəkisi və sayında qeydə alınmış azalma istiqamətindəki dəyişiklik tədqiqat preparatlarının dölə məhz ana bətnində göstər-

diyi təsir effekti ilə əlaqədar olduğunu və müvafiq funksional dəyişikliklərə səbəb olması fikrinə gəlməyə əsas verir ^{20,21}.

Sağlam dişilərlə tədqiqat dərmanlarının təsirinə məruz qalmış erkək siçovulların cütləşdirilməsi zamanı doğulan balaların prenatal və antenatal kəmiyyət parametrlərinin fərqlənməsi müvafiq tədqiqat dərmanlarının erkək cinsi hüceyrələrinə güclü təsir göstərdiyinin nəticəsidir^{22,23}.

Tədqiqat dərmanları təyin edilmiş erkək siçovullarla dişilərin cütləşməsi nəticəsində doğulan balalarda anomaliya halının olması aşkara çıxmışdır. Bu da tədqiq etdiyimiz preparatların erkəklərə uzunmüddətli təyininin törənən nəslə mənfi təsir göstərməsinin nəticəsidir. Nəticələrdən göründüyü kimi, doğulan balaların sayı nəzərə cəpacaq dərəcədə azalmış, doğuşdan sonra ölü bala nəzarət qrupunda olmamış, tədqiqat qrupunda isə qeydə alınmışdır.

Qruplar üzrə diş cinsli balaların doğulma tempi azalmışdır. Haloperidolun 0,5mq/kq dozasının erkəklərə xroniki təyini fonunda törəyən diş balaların ümumi sayının 30 bala, 3mq/kq dozasının təyini fonunda 28 bala, klozapinin 10mq/kq dozasının təyini fonunda 35 bala, 20mq/kq dozasının təyini fonunda isə 34 bala olmuşdur.

Tədqiqatlarımızdan müəyyən edilmişdir ki, haloperidolun 0,5mq/kq, 3mq/kq, klozapinin 10mq/kq və 20mq/kq dozasının erkəklərə xroniki təyini törənən nəslə arzu edilməz təsir effekti göstərmiş və dölün zahiri anomaliya və prenatal inkişaf profili baxımından təhlükəlidir. Bu həm də preparatların xroniki təyini fonunda balaların fiziki inkişaflarında dəyişikliyin olduğu faktını ortaya çıxarmışdır.

²⁰ Шер, С.А. Тератогенных воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития // Педиатрическая фармакология. Москва, 2014, Т.7, №6(8), С.57-59.

²¹ Miller, B.H. Central circadian control of female reproductive function / B.H.Miller, J.S.Takahashi // Front. Endocrinol. – 2014. – Режим доступа: doi: 10.3389/fendo.2013.00195.

²² Ikegami, K. Seasonal time measurement during reproduction / K, Ikegami, T, Yoshimura // J. Reprod. Dev. – 2013. – Vol. 59, No. 4. – P. 327-333.

²³ Walker, W.H. Testosterone signaling and the regulation of spermatogenesis / W.H. Walker // Spermatogenesis. 2015.Vol.1, № 2. P. 116-120.

Haloperidolun 0,5mq/kq, 3mq/kq, klozapinin 10mq/kq və 20mq/kq dozalarının xroniki təyini fonunda müvafiq qrup balalarda qulaq seyvanının açılması sürəti, nəzarət qrupunda $1,8 \pm 0,2$ gün, haloperidolun 0,5mq/kq dozalarının təsirindən $2,3 \pm 0,2$ gün, 3mq/kq dozalarının təsirindən $2,6 \pm 0,24$ gün, klozapini 10mq/kq dozalarının təsirindən $1,8 \pm 0,2$ gün və 20mq/kq dozalarının təsirindən isə $2,0 \pm 0,1$ gün olmuşdur ($p < 0,001$).

Nəzarət qrupunda yeni törənən nəsildə birincili tük örtüyünün əmələ gəlməsi $5,4 \pm 0,24$ gün olduğu halda, haloperidolun 0,5mq/kq dozalarının təsirindən $6,4 \pm 0,24$ gün, 3mq/kq dozalarının təsirindən $6,9 \pm 0,37$ gün, klozapinin 10mq/kq dozalarının təsirindən $5,9 \pm 0,2$ gün və 20mq/kq dozalarının təsirindən isə $6,1 \pm 0,3$ gün müddətində baş vermişdir.

Əks geotaksis reaksiyanın əmələ gəlməsi nəzarət qrupunda 6,8 gün olduğu halda, haloperidolun 0,5mq/kq dozalarının təsirindən $7,4 \pm 0,32$ gün, 3mq/kq dozalarının təsirindən $7,8 \pm 0,37$ gün, klozapinin 10mq/kq dozalarının təsirindən $7,2 \pm 0,32$ gün, 20mq/kq dozalarının təsirindən isə $7,3 \pm 0,29$ gün olmuşdur. Eyni zamanda bu dərman maddələrinin dozadan asılı xroniki təyini fonunda diş yerlərinin yarılməsi, gözlərin açılması, diş cinsli balalarda balalıq yolunun açılması, erkək cinsli balalarda toxumluğun yerini tutması müddətinin uzanması statistik dürüst qeydə alınmışdır.

Ölü doğulan balaların sayına gəldikdə isə məlum olmuşdur ki, haloperidol 0,5mq/kq dozada təyin olmuş qrupda 2, 3mq/kq dozada qəbul etmiş qrupda 3, klozapini 10 və 20mq/kq dozada qəbul etmiş qruplarda isə ölü doğulan balalara rast gəlinməmişdir. Doğuşdan sonra 24-48 saat ərzində balalar üzərində aparılmış vizual müşahidə bütün tədqiqat qrupları üzrə törənən nəslin zahiri görünüşündə anomaliya halının olması faktını aşkara çıxarmışdır. Kəllə və üz skeleti simmetrik olmamış, ətraflar, quyruq, göz yuvası, burun dəlikləri, ağız yarığında anomaliya halı qeydə alınmışdır.

Tədqiqatlardan müəyyən edilmişdir ki, haloperidol 0,5mq/kq və 3mq/kq dozada klozapinlə müqayisədə erkək cinsdən olan siçovullara xroniki təyin olduqda törənən nəsillə daha qabarıq arzuolunmaz təsir effekti göstərir və dölün zahiri görünüşü və prenatal inkişaf profili baxımından təhlükəlidir.

Tədqiqatlarımız hər iki cinsdən olan ağ siçovullara tədqiq olunan dərman maddələrinin xroniki təyini fonunda onlardan alınmış balalar üzərində aparılan zaman məlum olmuşdur ki, haloperidolun 0,5mq/kq dozasının hər iki cinsə xroniki təyini zamanı diri doğulan balaların sayı 26,2% azalmışdır. Yəni nəzarət qrupunda diri doğulan balaların sayı 88 olduğu halda, haloperidolun 0,5mq/kq dozasının təsirindən diri doğulan balaların sayı 65, 3mq/kq dozasının təsirindən 63, klozapinin 10 və 20 mq/kq dozalarının təsirindən isə 82 və 78 bala doğulmuşdur.

Nəzarət qrupunda doğulan balaların cinsi göstəriciləri bərabər olduğu halda, haloperidolun 0,5mq/kq dozasının hər iki cinsə xroniki təyini fonunda törənən erkək cinsli balaların sayı 46,1%, dişi cinsli balaların sayı isə 53,9% olmuşdur. Haloperidolun 3mq/kq dozasını almış hər iki cinsdən törənən erkək cinsli balaların sayı 50,8%, dişi cinsli balaların sayı isə 49,2% olmuşdur. Klozapini 10mq/kq dozada almış heyvanlarda balaların 51,2%; 48,8%, 20 mq/kq dozada almış balalarda isə 52,5% və 47,5% olsa da, haloperidolun hər iki dozasının qəbulu fonunda hər iki cinsdən törənən erkək və dişi cinsli balaların sayı miqdarından çox olmuşdur.

Antipsixotik dərman maddələrinin xroniki təyini fonunda yeni törənən nəsilə qulaq seyyanının açılması gün hesabı ilə gecikmişdir.

Birincili tük örtüyünün əmələ gəlməsinin gecikməsi tempi haloperidolun 0,5mq/kq dozası təyin olunmuş qrupda 22,2%, 3mq/kq dozası təyin edilmiş qrupda 31,5%, klozapinin 10mq/kq dozası təyin olunmuş qrupda 11% və 20 mq/kq dozada almış qrupda isə 14,8% olmuşdur.

Əks geotaksis reaksiyada da statistik dürüst gecikmə qeydə alınmışdır. Tədqiq etdiyimiz dərmanları xroniki almış hər iki cinsdən törənən siçovul balalarında postnatal dövrün 28-ci günündən başlayaraq vizual baxış nəticəsində balalıq yolunun açılma tempinin zəifləmə tendensiyasının artması müşahidə edilsə də bunun statistik cəhətdən əhəmiyyətsiz olduğu müəyyən edilmişdir.

Aparılmış tədqiqatların alınmış nəticələrini təhlili, ana bətnində və ana südü ilə bəslənmə dönməsində də tədqiq olunan preparatların dozadan asılı olaraq təsirinə məruz qalmış yeni törənən nəslin postnatal inkişafının bəzi parametrlərinin gecikməsini sübuta yetir-

mişdir. Müvafiq qrup balalarda gözlərin açılması və diş yerlərinin yarılməsi, diş balalarda uşaqlıq yolunun açılması, erkək balalarda toxumluğun öz yerini tutması kimi fiziki inkişaf parametrlərinin nəzərə çarpacaq gecikməsi diqqəti cəlb etmişdir.

Balalarda qulaq seyvanının açılması haloperidolun 0,5 və 3mq/kq dozası ilə müqayisədə, klozapinin 10 və 20mq/kq dozası təyin edilmiş heyvanlarda gecikmiş, əks geotaksis reaksiyada ləngimə səthi olmuşdur. Bütün qruplar üzrə balalarda birincili tük örtüyünün əmələ gəlməsinin ləngiməsi tendensiyası müşahidə edilmişdir. Digər fiziki inkişaf parametrləri nəzarət qrupunun balalarına indentik olmuş və fiksasiya olması qeydə alınmışdır.

Tədqiqatların alınmış nəticələrinə görə belə qənaətə gəlirik ki, haloperidol dozadan asılı olaraq klozapinlə müqayisədə yeni törənən nəslin postnatal inkişafının bəzi parametrlərinin daha çox gecikməsinə səbəb olur.

Tədqiq olunan dərman maddələrinin dozadan asılı hər iki cinsə təyini zamanı siçovullarda hamiləliyin gedişində nəzərə çarpacaq dəyişikliyin olması və doğuş prosesində normadan kənara çıxmanın müşahidə edilməsi qeydə alınmışdır. Doğuş prosesindən sonra, 24-48 saat ərzində balalar üzərində aparılmış vizual müşahidə bütün tədqiqat qrupları üzrə törənən nəslin zahiri görünüşündə anomaliya halının olması faktını aşkara çıxarmışdır. Haloperidolun hər iki dozasında isə 1 bala anomaliya ilə doğulmuşdur. Bu anomaliyalı balalarda kəllə və üz skeleti simmetrik olmamış, ətraflar, quyuq, göz yuvası, burun dəlikləri, ağız yarığında anomaliya halı qeydə alınmışdır. Bu da tədqiq etdiyimiz dərman maddələrinin xroniki qəbulu fonunda törənən nəslə güclü terotegen təsir effekti göstərdiyi qənaətinə gəlməyə əsas verir.

Dərman maddələrinin reproduktiv funksiyaya və siçovulların yeni törənən nəslinin inkişaf parametrlərinə təsirinin tədqiqinə əsasən məlum oldu ki, bu dərman maddələrinin hamiləlikdən əvvəl və hamiləlik dövrü qəbulu yol verilməzdir. Lakin apardığımız tədqiqatların alınmış nəticələrini təhlil edəndə belə qənaətə gəlirik ki, həyati məcbur hallarında və çıxılmaz vəziyyətlərdə klozapindən istifadə etmək olar.

Beləliklə belə bir nəticəyə gəlirik ki, hər iki cins tərəfindən haloperidol və klozapinin qəbulu dölə toksiki təsir effekti göstərmək potensialı daşıyır və onlar hər iki cinsdən törənən yeni nəsil üçün təhlükəli preparatlar hesab edilə bilər.

Son olaraq apardığımız tədqiqatların nəticəsi haloperidol və klozapinin dozadan asılı təyini zamanı yeni doğulmuş balaların MSS-nə təsirinin müxtəlif istiqamətli olduğunu və birmənalı olmadığını müəyyən edir. Hesab edirik ki, haloperidol və klozapinin qəbulu fonunda yeni törənən nəsildə də hərəkəti fəaliyyətdə gecikmələr olur və bunun əsasında postsinaptik mexanizmlərin durduğunu, həmçinin neyromediator sistemlərdə gedən tormozlayıcı proseslərin üstünlük təşkil etməsini söyləmək olar.

NƏTİCƏLƏR

1. Neyroleptiklərin klassik nümayəndəsi haloperidol postsinaptik dozada (0,5 və 3 mq/kg) davranış parametrlərinə süstləşdirici təsir göstərir. Preparatın istifadə dozasının artırılması, hərəkəti parametrlərə tormozlayıcı təsirinin qüvvətlənməsi ilə müşahidə olunur. Paralel təcrübələrdə, klozapinin hərəkəti aktivliyə süstləşdirici təsiri statistik dürüst olsa da, haloperidoldan nəzərəcərpacaq dərəcədə geri qalır. Neyroleptiklərin davranış parametrlərinə eyni istiqamətli, lakin aktivlik dərəcəsində fərqli təsiri, haloperidolun postsinaptik, klozapinin isə əsasən, autorequlyator dofaminergik proseslərə tropluğu ilə əlaqədardır [1,4].

2. Haloperidol və klozapinin xroniki təyini fonunda erkək ağ siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarında (hipotalamus, zolaqlı cisim, frontal qabıq) LPO məhsullarının miqdarında ciddi dəyişikliklər müşahidə edildi. Haloperidol 0,5 və 3 mq/kg dozada hər üç baş beyin strukturunda LPO məhsullarının miqdarının statistik dürüst artımına səbəb olduğu halda, klozapin 10 və 20mq/kg dozada nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə LPO məhsullardan DK-nın miqdarını cüzi artırsa da, HP və MDA-nın miqdarını azaltmışdır. Nəticələrin müqayisəli təhlili istifadə dozasından asılı olaraq haloperidolun prooksidant, klozapinin isə antioksidant fəallığa malik olduğunu təsdiq edir [5].

3. Haloperidol və klozapinin xroniki təyini zamanı baş beyin strukturlarında biogen aminlərin miqdarında statistik azalma qeydə alınır. İstifadə dozəsindən asılı olaraq, biogen aminlərin miqdarında daha güclü azalma, tipik antipsixotik dərman maddəsi haloperidolun uzunmüddətli qəbulu fonunda müşahidə olunur [3,6].

4. Haloperidol və klozapinin xronik təyini hər iki cinsdən olan ağ siçovulların qanında cinsi hormonların qatılığında statistik dürüst dəyişikliklər törədir. Belə ki, haloperidol dozadan asılı olaraq tədqiq olunan bütün cinsi hormonların miqdarını (PL istisna olmaqla, PL-in qandakı qatılığını artırır) azaldır. Klozapinin fonunda isə, Tü, Ts, PL hormonları istisna olmaqla, digər cinsi hormonların miqdarında azalma baş verir [8, 10, 11].

5. Haloperidol və klozapinin dişi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara xroniki təyini fonunda onlardan alınan balalarda ciddi fiziki inkişaf dəyişiklikləri törədir. Haloperidolun istifadə olunan hər iki dozası hamiləliyin davamətmə müddətini klozapinin istifadə olunan hər iki dozası ilə müqayisədə daha çox qısaldır. Haloperidol hamilə siçovulların doğuşdan əvvəlki və doğuşdan sonrakı çəkisini azaltdığı halda, klozapin isə doğuşdan sonrakı çəkisini statistik dürrüst olaraq artırır. Hər iki neyroleptikin xronik təyini fonunda törənən balaların doğuşdan sonrakı çəkisi və balaların say tərkibində qeydə alınan azalma daha çox haloperidolun təyini fonunda müşahidə olunmuşdur [2, 9].

6. Haloperidol və klozapinin dişi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara xroniki təyini fonunda onlardan doğulan balaların hərəkisensor reflekslərinin formalaşma sürəti və davranış parametrlərində statistik dürrüst dəyişikliklər müşahidə olunur. Hər iki neyroleptikin xroniki təyini fonunda doğulan balalarda, istifadə dozəsindən asılı olaraq, qulaq seyvanının açılması, əks geotaksis reaksiyalar, tük örtüyünün əmələ gəlməsində gecikmələr, anomaliya və fiziki inkişaf qüsuru ilə doğulan balaların sayında artım müşahidə olunur. Anormal və fiziki inkişaf qüsurları daha çox, xroniki olaraq haloperidol alan hər iki cins siçovullardan doğulan balalarda müşahidə olunur [7].

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

1. Ruhi xəstəliklərdən əziyyət çəkən ailə planlaşdıran kişilərə və qadınlara antipsixotik dərman maddələrini təyin edən zaman, onların hamiləlik və döl patologiyaları törətmə ehtimalının olduğunu və bu kimi dəyişikliklərin əsasında neyromediator proseslərdə, xüsusən dofaminergik sistemdə və baş beyin strukturlarında LPO məhsullarının miqdarında törənən dəyişikliklərin əhəmiyyətli rolunun olduğunu nəzərə almaq lazımdır.

2. Mütəmadi olaraq neyroleptik qəbul edən, ruhi xəstəliklərdən əziyyət çəkən kişi və qadınlara ailə planlaşdırdıqları zamanı, neyrolepterapiyanın cinsiyyət hormonlarının (PL istisna olmaqla) qatılığını azaltması, eksperimentdə hamiləliyin davamı müddətinin qısalmasına, dölün fiziki inkişafdan qalmasına, bətn daxili inkişaf qüsurlarına, yəni terotogen təsirə, eləcə də bətn daxili ölüm hallarına səbəb olmasının, ciddi şəkildə, mütəxəssis nəzarətində saxlanması, zəruri praktik tövsiyyə kimi nəzərə alınmalıdır.

3. Ruhi patologiyadan əziyyət çəkən ailə planlaşdıran cütlüklərdən, xüsusən hamiləliyin baş verdiyi təqdirdə hamilə qadınlara eksperimentdə müşahidə olunan arzuolunmaz əlavə effektləri baxımından antipsixotik dərman maddələri qrupunun klassik- tipik nümayəndələrinin təyini məqsədmüvafiq hesab edilməməli, zərurət yarandığı, çıxılmaz vəziyyətlərdə, atipik neyroleptiklərin istifadəsi tövsiyyə olunmalıdır.

4. Ruhi xəstəlikdən əziyyət çəkən, ailə planlaşdıran cütlüklərə, eləcə də baş vermiş hamiləliyin gedişi müddətində, eksperimentdə müşahidə olunan qeyri-spesifik arzuolunmaz əlavə effektlərin meydana çıxmasına, instrumental ginekoloji müayinələr nəticəsində ehtimal yarandığı hallarda, korreksiya məqsədilə digər, xüsusən psixoaktiv fəallığa malik olmayan qruplardan olan dərman maddələrinin istifadəsi tövsiyyə oluna bilər.

Dissertasiya işinin mövzusu üzrə çap olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Rüstəмова M.F. Haloperidol və onun farmakoloji xüsusiyyətləri. // “Sağlamlıq” Elmi-praktik jurnal – 2017 - №1 səh:187-191
2. Rüstəмова M.F. Hamiləlik zamanı fol turşusunun rolu. // “Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri” Elmi praktik jurnal – 2019 - №2 səh:23-31
3. Rüstəмова M.F. Haloperidol və klozapinin baş beynin müxtəlif strukturlarında serotoninin miqdarına təsirinin müqayisəli tədqiqi. ATU-nun neyrocərrahlıq kafedrasının yaranmasının 50 illiyinə həsr edilmiş “Neyrocərrahlığın müasir problemləri” mövzusunda Beynəlxalq elmi praktik konfransın materialları, 11-12 may 2019-cu il. // “Azərbaycan Tibb jurnalı” – 2019 (xüsusi buraxılış) səh:178-179
4. Qəniyev M.M., Rüstəмова M.F. Antipsixotik maddələrin təsir mexanizmi haqqında müasir təsəvvürlər. // “Sağlamlıq” Elmi-praktik jurnal – 2019 - №2 səh:23-30
5. Rüstəмова M.F. Ağ siçovullarda baş beyinin müxtəlif strukturlarında neyroleptikərin təsiri fonunda lipid peroksidi məhsullarının miqdarında baş verən dəyişikliyin təyini. // “Azərbaycan Psixiatriya jurnalı” – 2019 - №1(33) səh:118-127
6. Rüstəмова M.F. Erkək siçovulların beyin strukturlarında norepinefrinin və dofamin miqdarına haloperidol və klozapinin təsiri. // “Sağlamlıq” Elmi-praktik jurnal – 2019 - №3 səh:111-116
7. Rüstəмова M.F. Haloperidol və klozapin verilmiş erkəklərdən törəyən nəslin kəmiyyət və anotomik göstəricilərinin dəyişilməsi. Tibb elmləri doktoru Əzəm Təyyar oğlu Ağayevin anadan olmasının 75 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materiallarında, //“İctimai sağlamlıq və səhiyyə”VI-cild – 2019 səh:288-293
8. Ганиев М.М., Рустамова М.Ф. Экспериментальное изучение влияние нейролептиков на уровень половых гормонов в крови крыс. // Международный научный журнал, Москва - 2019 - №2 стр: 91-96

9. Рустамова М.Ф. Оценка влияния некоторых нейролептиков на состояние беременных самок и развитие потомства в онтогенезе. // «Высник проблем биологии и медицины» Украина – 2020 - №2 (156)стр:158-162

10. Рустамова М.Ф. Влияние длительного приема нейролептиков на уровень лютеинизирующего гормона и эстрадиола в крови крыс. «Наука и образование в XXI веке» - Тамбов – 2020 Часть 1 стр:100-101

11. Рустамова М.Ф. Влияние длительного применения нейролептиков на содержание репродуктивных гормонов в крови у экспериментальных животных. // Вятский Медицинский Вестник России, 2022, №1 (73) стр. 64-67.

ŞƏRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

AOMS	– Antioksidan müdafiə sistemi
BMA	– Biogen monoaminlər
DA	– Dofamin
ED	– Estradiol
ER	– Estriol
FSH	– Follikulstimullaşdırıcı hormon
HHQS	– Hipotalamus-hipofiz-qonad sistemi
HP	– Hidroperoksidlər
Hs	– Hipotalamus
KA	– Katexolaminlər
QRF	– Qonodotrop lizinq faktoru
LH	– Lüteinləşdirici hormon
LPO	– Lipid peroksidləşməsi
MA	– Monoaminlər
MAO	– Monoaminoksidaza
MDA	– Malon dialdehidi
MSS	– Mərkəzi sinir sistemi
NE	– Norepinefrin
PL	– Prolaktin
SRO	– Sərbəst radikalı oksidləşmə
T	– Testosteron
Ts	– Sərbəst testosteron
Tü	– Ümumi testosteron
ÜST	– Ümumdünya səhiyyə təşkilatı
5-HT	– Serotonin

Dissertasiyanın müdafiəsi « 05 » iyun 2024-ci il tarixində saat « 14.00 » Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BFD 4.22 Birdəfəlik Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1022, Bakı, Ə.Qasımlıyada küçəsi 14, (Azərbaycan Tibb Universiteti)

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

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

Avtoreferat « 01 » may 2024-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 24.04.2024.

Kağızın formatı: 60 x 84 ¹/₁₆

Həcm: 39 500 işarə

Tiraj: 100