

AZƏRBAYCAN MİLLİ ELMLƏR AKADEMİYASI
A.İ.QARAYEV adına FİZİOLOGİYA İNSTİTUTU

Əlyazması hüququnda

XUDAVERDİYEV ƏFQAN SABİR OĞLU

**EKSPERİMENTDƏ ALKOQOL ASİLİLİĞİNİN MƏRKƏZİ VƏ
PERİFERİK MEXANİZMLƏRİNDƏ ANGIOTENZİN II VƏ III
İŞTİRAKININ SİSTEM TƏDQIQI**

2411.01 - “İnsan və heyvan fiziologiyası”

Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

BAKI-2014

Dissertasiya Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universitetinin “Normal fiziologiya” kafedrasında yerinə yetirilib.

Elmi rəhbər:

Biologiya elmləri doktoru, professor

A.M. Məmmədov

Rəsmi opponentlər:

1. Biologiya elmləri doktoru
2. Biologiya elmləri doktoru, professor

X.Y. İsmayılova

T.Ə. Əskərova

Aparıcı təşkilat:

Azərbaycan Dövlət Pedaqoji Universitetinin “İnsan və heyvan fiziologiyası” kafedrası

Müdafiə « 04 » 06 2014-cü il saat ____ -də AMEA-nın A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun nəzdində elmlər doktoru və fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün fəaliyyət göstərən D01.051 Dissertasiya Surasının iclasında keçiriləcək

Ünvan: AZ1100, Bakı şəhəri, Şərifzadə küç., 2

Dissertasiya ilə AMEA-nın A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat « ____ » _____ 2014-cü il tarixində göndərilib.

**Dissertasiya Surasının elmi katibi,
Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru**

Y.O. Bayramova

İŞİN ÜMÜMİ XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktuallığı. Müasir dövrün son zamanlarında, alkoqollaşdırma və alkoqol asılılığın insanlarda kəskin surətdə inkişaf etməsi, bu məsələnin tibbi-sosial problemlər arasında xüsusi yer tutmasına səbəb olur. Alkoqoldan asılı olan şəxslərdə, onun qəbuluna meyillik, dominant oyanmanın əsas əlamətlərini özündə əks etdirməklə, spesifik alkoqol motivasiyasından ibarət olan, xüsusi bir imperativ vəziyyətdir. Alkoqol dominantının neyrofizioloji mexanizmləri haqqında yetərinçə tədqiqatlar aparılmışdır. Alkoqolizmin yaranmasında ikikarbonlu birləşmələrin mübadilə pozulmalarının rolu haqqında postulatlarla əsaslanan metabolik nəzəriyyələr irəli sürülmüş, alkoqol asılılığının inkişafında katexolaminlərin iştirakı barədə tam bir elmi yanaşma sistemi təklif olunmuşdur [Анохина И.П. 1978, Ямова Л.А. 2003].

Hazırkı dövrdə sərxoşluq effektləri və etanol qəbuluna inisiasyanın yaranmasında peptidergik sistemlərin, o cümlədən opioid mexanizmlərin iştirakına diqqətlə yanaşırlar [Буров Ю.В. 1985, Анохина И.П., 1988, Blum K. 1988].

Məlum olmuşdur ki, alkoqol motivasiyasının formalaşması prosesində baş beyində və bütünlüklə orqanizmdə ən tez həssaslıq göstərən neyrokimyəvi substrat peptidergik renin-angiotenzin sistemidir (RAS) [Ardailon R. 1998, Bunneman B. 1991]. Bu neyrofizioloji sistem polifunksionaldır. Onun əsas komponentləri müxtəlif susuzluq hissiyatlarının - hiperosmolyar və hipovolemik, bəzi qida motivasiyalarının, müdafiə davranışının və emosional stressin tənzimində iştirak edir [Котов А.В.Толпыго С.М. 2006, Ferrario С.М. et.al. 2005]. RAS komponentlərinin, həmçinin alkoqol asılılığının və ona qarşı tolerantlığın formalaşmasında iştirakı da göstərilmişdir.

RAS-ın əsas effektor peptidi olan Angiotenzin II (AII) başlıca olaraq AT₁ reseptorları ilə qarşılıqlı əlaqədə olur. Bu qarşılıqlı əlaqələrin nəticəsində Angiotenzin II müxtəlif fizioloji effektlər büruzə verir: vazokonstruksiya, susuzluq və duza qarşı hərisliyin artması, natriuretik təsir, heyvanlarda operativ vərdişləri öyrənmə qabiliyyətinin yaxşılaşması, peptidin alkoqol-protektiv təsiri və s. [Власенко Р.Я. 2003, Котов А.В., Толпыго С.М. 2004].

Angiotenzin III (AIII) – renin-angiotenzin sisteminin fizioloji baxımdan özünə məxsus xüsusiyyətləri olan peptiddir. Onun plazmada və likvorda yarımparçalanma dövrü angiotenzin II-yə nisbətən daha qısadır. O,

AT₁ tipli reseptorlarla olduğu kimi, AT₂ tipli reseptorlarla da qarşılıqlı əlaqə yarada bilər, lakin AT₂ tipli reseptorlara daha çox həssaslıq göstərir. Belə bir etimal var ki, hipofizdə AIII təsirinə həssaslıq göstərən AT₃ reseptorları da mövcuddur. AIII peptidinin fizioloji təsir spektri sanki AII təsirini təkrarlayır, lakin onun özünün müəyyən spesifik xüsusiyyətləri də vardır. AII kimi AIII də su içilməsini inisiyasiya edir, onun dipsogen təsiri spontan-hipertenziyası olan siçovullarda nisbətən güclüdür [Сиракова И. 1984, Khalid M. Elased. 2008].

Akademik P.K. Anoxinin elmi məktəbində, funksional sistemlər nəzəriyyəsinə görə, alkoqol motivasiyasının əsası kimi, bioloji vərdişlərin müxtəlif struktur funksional integrativ mexanizmləri üzərində formalaşması konsepsiyası götürülmüş və eksperimental olaraq əsaslandırılmışdır [Корова А.В. 2004]. Bu konsepsiyaya əsasən ehtimal olunur ki, alkoqol motivasiyası hipotalamusun bioloji tələbatlardan (susuzluq, aclıq, təhlükədən qorunma və s.) oyanan və baş beyinin müvafiq strukturlarını fəallaşdıran həm «peysmeker» zonalarının fizioloji xüsusiyyətlərinin ilkin transformasiyası ilə, həm də beyinin digər spesifik mərkəzlərinin qarşılıqlı əlaqələri nəticəsində yaranır. Bu zonaların fizioloji xüsusiyyətlərinin transformasiyası prosesi və yaranan oyanmaların qarşılıqlı təsiri heyvanların uzun müddət alkoqollaşdırılması şəraitində gedir və onlarda etanol axtarışı, eləcə də qəbulu, davranışlarının yaranmasına səbəb olur.

Lakin qeyd olunmalıdır ki, mövcud ədəbiyyatda AII və AIII sərbəst formalarının alkoqoldan asılı olan davranışların reallaşmasında, xüsusi ilə də onların protektor və potensiallaşdırıcı rolunda iştirak etməsi haqqında əsaslı məlumatlar, demək olar ki, yox dərəcəsindədir.

Tədqiqatın məqsədi. Siçovullarda susuzluq motivasiyasının struktur funksional bazasında formalaşmış alkoqol asılıqlı davranışların mərkəzi və periferik sistem mexanizmlərində AII və AIII sərbəst formalarının iştirakını müqayisəli tədqiq və təhlil etmək.

Tədqiqata aşağıdakı vəzifələr daxil edilmişdir:

Məcburi alkoqol asılılığı yaradılana qədər və bundan sonra alkoqol və ya su qəbuluna nə dərəcədə üstünlük vermələrinə görə siçovulların davranışlarında fərdi-tipoloji xüsusiyyətləri müəyyən etmək.

Məcburi yaradılmış alkoqoldan asılılığın müxtəlif dərəcədə təzahür etdiyi heyvanlarda içmə (alkoqol və ya su) davranışının sistem mexanizmlərində AII və AIII peptidlərinin iştirakı xüsusiyyətlərini öyrənmək.

Məcburi alkoqol asılılığının müxtəlif dərəcədə üzə çıxdığı siçovullarda AII və AIII ilə modulyasiya edilən içmə və qeyri-icmə (bələdçilik-axtarış, stres-protektiv, motivasiya ilə şərtlənən) davranış tiplərinin spektrini aşkar etmək.

Funksional sistem qanunauyğunluğu əsasında içmə və qeyri-icmə alkoqol asılıqlı davranış aktının sistem mərhələlərini təhlil etmək.

Süni yaradılmış alkoqoldan asılılığı müxtəlif dərəcədə təzahür etdirən, fərqlənən siçovullarda AT₁ reseptorların kalium-lozartanla blokada olunması şəraitində, AII və AIII peptidləri ilə modulyasiyasının davranış effektlərinin reallaşmasında spesifiklik dərəcəsini təhlil etmək.

Tədqiqatın elmi yeniliyi:

- İlk dəfə olaraq alkoqoldan asılılığın mərkəzi və periferik mexanizmlərində AII və AIII sərbəst formalarının iştirakına funksional sistem mövqeyindən baxılmış və müqayisəli təhlil edilmişdir.

- İlk dəfə siçovullarda məcburi alkoqollaşdırılmanın bioloji modeli üzərində müəyyən edilmişdir ki, etanol asılılığı yaradılmış heyvanlarda AII və AIII bərabəreffektli (içilən suyun həcminə görə) dipsogen dozaları süni yaranan alkoqol motivasiyasına, protektiv, tormozlayıcı (AII) və ya müvafiq olaraq potensiallaşdırıcı (AIII) təsir göstərir. Əldə olunmuş effektlər müəyyən qədər spesifikdir, AT₁ reseptorlarının blokatoru olan kalium-lozartanla qismən blokada olunur, kəskin və xroniki fazalara malikdir.

- İlk dəfə olaraq alkoqoldan asılı olan və alkoqol-rezistent siçovullarda öncə formalaşan qeyri-icmə (bələdçilik-axtarış, stres-protektiv və motivasion şərtlənən), müxtəlif strateqiyalı davranış fəallığı təzahürlərinin seçici xarakteri və proqnostik rolu aşkar olunmuşdur. AII və AIII alkoqola dözümlü, həm də alkoqoldan asılılığa meyilli olan siçovullarda davranış fəaliyyəti spektrinin fərdi tipoloji reallaşdırılmasına selektiv olaraq qoşulur.

- İlk dəfə olaraq funksional sistemin sxemi tədqiqatlara uyğun təkmilləşdirilmişdir.

- İlk dəfə olaraq funksional sistemlər qanunauyğunluqları əsasında aparılan təhlil göstərmişdir ki, afferent sintezdən sonra, həm motivasiogen oyanmalarının, həm də akseptorun qabaqlayıcı, idarəedici oyanmalarının qarşılıqlı əlaqələri nəticəsində, siçovulların fərdi xüsusiyyətlərinə (meylli, dayanıqlı) və son nəticəyə görə müvafiq qərar qəbulu, fəaliyyət proqramı və müxtəlif davranış strateqiyaları formalaşır.

- İlk dəfə olaraq sistem təhlili əsasında göstərilmişdir:

a) AII-nin alkoqol protektiv təsiri hallarında akseptor oyanmaları motivasiogen oyanmalardan üstün olur və etanol qəbulu tormozlaşır;

b) əksinə AIII-ün alkoqol potensiallaşdırıcı təsiri hallarında isə motivasiogen oyanmaları akseptor oyanmalarından üstün olur və müvafiq etanol qəbulu aktı reallaşır.

Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti.

- Əldə edilmiş məlumatlar insanlarda alkoqol asılılığın korreksiyası və müalicə olunması üçün yeni daha effektiv farmakoloji vasitələrin işlənilib-hazırlanmasında istifadə oluna bilər.

- Elmi-nəzəri mülahizələr və nəticələr tibb, eləcə də biologiya yönümlü ali təhsil müəssisələrinin normal fiziologiya, ümumi patologiya və farmakologiya kafedralarında tədris oluna bilər.

Müdafiyə təqdim olunan əsas müddəalar:

1. Siçovullarda alkoqol asılılığı davranış aktının sistem mexanizmlərində AII və AIII fərqli iştirak edir.

2. AII və AIII RAS peptid komponentləri kimi beyində, həm də periferiyada olan spesifik angiotenzin reseptorlarına qarşı fərqli həssaslığa və dipsogen aktivliyə malikdirlər. Angiotenzinlər öncə formalaşan müxtəlif tipli motivasiyalar ilə şərtlənən (susuzluq, aclıq, komfort qruminq), bələdçi axtarışı («arousal») və stres-protektiv («stressor qruminq») proqnostik rol oynayan qeyri-işmə davranış fəaliyyətlərinin neyrokimyəvi substratlarının alkoqol-təhrikləyici mərkəzə çevrilməsində differensial olaraq iştirak edir.

3. AII və AIII heyvanlarda susuzluğun və digər davranış aktların struktur-funksional sistemləri əsasında yaranmış alkoqol asılılığı davranışın mərkəzi angiotenzinergik mexanizmlərinin blokadası və ya inisiasiyasını, simpatoadrenal və peptidergik həlqələrin iştirakı ilə törədən endogen trigerlərdir.

4. Alkoqol asılıqlı davranış aktlarının sistem təhlili göstərir ki, fəaliyyətlərin içmə ya qeyri-içmə nəticələri, hipotalamusun motivasiogen və akseptorun qabaqlayıcı oyanmaların qarşılıqlı əlaqələrindən asılıdır.

5. AII-nin alkoqol protektiv təsiri ilə əlaqədar, akseptorun qabaqlayıcı oyanmaları aktivləşərək, hipotalamusun motivasiogen mərkəzinin funksional əlaqələrini və metabolizmini transformasiya edir. Nəticədə akseptor tərəfindən davranış aktına “sanksiya” verilmir, etanol qəbulu tam tormozlaşır, ya da müxtəlif hallarda yalnız su içməyə yönəldilir, burada akseptorun qabaqlayıcı oyanmaları idarəedici rol oynayır.

6. AIII (AII ilə müqayisədə) hipotalamusun alkoqol asılıqlı motivasiogen mərkəzinə potensiallaşdırıcı təsir göstərir. Belə hallarda

yaranan güclü motivasiogen oyanmalarına və müvafiq davranış aktına akseptor tərəfindən “maneçilik” törətmir. Siçovul etanol və ya müxtəlif hallarda su qəbuluna üstünlük verir.

Statistik işlənmə üsulu. Eksperimentlərdə qeydə alınmış davranış göstəriciləri Vilkokson – Manna-Uitni qeyri-parametrik meyarlarına əsasən [Гублер Е.В., Генкин А.А.1973] və Excel-2003-də statistik işlənmişdir. Heyvanlarda davranışın öyrənilməsi üçün xarakterik olan göstəricilərin dinamik tipinin fərdiliyi nəzərə alınaraq, müəyyən bir fikir söyləmək üçün bu göstəricilərdə müşahidə olunan hər hansı bir dəyişiklik meyli qeyd edilərək nəticələrin və xülasənin dürüst şəkildə şərh üçün istifadə olunmuşdur. Kiçik qruplarda təsadüf qismində Studentin t – meyarından istifadə olunmuşdur. Təhlil olunan göstəricilər arasında fərq $p < 0,05$ olduqda etibarlı hesab olunmuşdur. M – müxtəlif zamanlarda 1, 3 və 5 dəfə ölçmələrlə aparılan davranış aktlarının orta ədədi, m – orta xətdir.

İşin aprobasiyası. Tədqiqatın əsas nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin normal fiziologiya kafedrasının elmi yığıncağında, kafedralarası elmi şurada, eləcə də Şamil Bəşir oğlu Quliyevin 75 illik, professor Məhərrəm Mustafayevin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfranslarda (Bakı, 2006), Avropa neyrofiziofarmakoloqlarının (Moskva, 2005), Tbilisi (2008), MDB Fizioloqlarının I qurultayında (Soçi, Doqomis, 2005), I Beynəlxalq fənnlərarası (Misir, Safaqa şəh., 2010), Tibbdə rehabilitasiya və immunreabilitasiya üzrə XV beynəlxalq konfranslarda (Dubay, 2010) müzakirə olunmuşdur.

Çap olunmuş işlər. Dissertasiyanın materialları 6 məqalə, 7 tezis şəklində dərc olunmuşdur. Onlardan 5-i xarici ölkələrdə dərc edilmişdir.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi. Dissertasiya 196 səhifə kompyuter mətnində yazılmışdır. O, «Giriş», «Ədəbiyyat icmal», «Tədqiqatın material və metodları», 3 fəsildən ibarət “Şəxsi tədqiqatların nəticələri”, “Alınmış nəticələrin müzakirəsi”, “Yekun”, «Nəticələr», “İstifadə edilmiş ədəbiyyat”dan ibarətdir. Ədəbiyyat siyahısında 293 mənbə göstərilmişdir, onlardan 293-ü xarici ədəbiyyata aiddir. Dissertasiyada 14 cədvəl, 38 şəkil verilmişdir.

İŞİN QISA MƏZMUNU

Tədqiqatın material və metodları

Eksperimentlər çəkisi 180-250 qr, 90 baş Vistar xəttindən olan erkək siçovullar üzərində aparılmışdır. 10 heyvan AII və AIII bərabərəffektli

(bərabər nəticəli) dipsogen dozalarının seçilməsi üçün istifadə olunmuşdur. 48 siçovul üzərində beyinin yan mədəciklərinə AII və AIII peptidlərinin sərbəst formalarını mikroinyeksiya etməklə təcrübə aparılmışdır. Qalan heyvanlar kontrol təcrübələrdə istifadə olunmuşdur.

Maddələrin beyinin yan mədəciklərinə mikroinyeksiya olunması.

Efir narkozu verildikdən sonra siçovulların başının (təpə nahiyəsində) dərisi soyulmuş, sonra yumşaq toxumalar və sümüklüüyü götürülmüş və kəllənin açılmış səthi 3%-li hidrogen-peroksid məhlulu ilə işlənmişdir. 1-2 sutka keçdikdən sonra kəllə törəmələrinə (tikişlərə və qabarlara) istinad edərək, kəllə sümüyü, beyinin yan mədəciklərinin kəlləyə proyeksiya olduğu yerdə bor maşını vasitəsi ilə trepanasiya olunmuşdur (kəllədə diametri 1mm olan dəlik açılmışdır). Sonra trepanasiya dəliyindən beyinin yan mədəciyinə (birtərəfli olmaqla) metal konyula (uzunluğu 10 mm, daxili diametri 0,8 mm olan boru) yeridilmişdir. Koordinatlar L.D. Pelleqrino atlasına (1979) əsasən seçilmiş və aşağıdakı kimi olmuşdur: AP = +1,0 mm; L=2,0 mm, H=2,5-2,6 mm. Konyula beyinin yan mədəciyinə yeridildikdən və onun xarici ucunda kəllə-beyin mayesi görüldükdən sonra konyula tezbərkiyəni plastr kütlə və ya diş sementi ilə kəllə sümüyünə fiksasiya olunmuşdur. Konyulanın xarici ucuna metal içlik-mandren yeridilmiş və o da, müvəqqəti olaraq, plastik kütlə vasitəsi ilə kəlləyə bərkidilmişdir. Mikroinyeksiya məqsədi ilə AII və AIII peptidlərinin asetat birləşmələri («Siqma», ABS) istifadə olunmuşdur. Sərbəst angiotenzinlər fizioloji məhlulda (0,9%-li NaCl) həll edilmişdir.

MÜSTƏQİL EKSPREMENTAL TƏDQIQATLAR.

FƏSİL-I

Siçovullarda su içmə və onunla yanaşı gedən davranış formalarının sistemli təşkilində AII və AIII iştirakı.

Hər hansı davranış aktının sistemli təşkili orqanizmin fəaliyyətinin həmin orqanizmin həyatı üçün son faydalı nəticəyə çatması əsasında qurulur (P.K. Anoxin, 1968). Bu zaman davranışın sistemli təşkilinin əsas səfərbəredici həlqəsini dominant motivasiya təşkil edir. AII və AIII fizioloji fəallığı öyrənilərkən onların bu maddələrin dipsogen (motivasion) effektləri və həmçinin onların əlavə (qeyri-icmə) davranış formalarının inisiyasiyasında oynadığı rol diqqət mərkəzində olur. Belə hesab olunur ki,

AII və AIII fəallığını müqayisəli şəkildə sistemli təhlil etmək üçün əvvəlcə onların susuzluq motivasiyasının mexanizmində, sonra isə optimal (ekstrimal olmayan-adi) şəraitdə angiotenzinergik susuzluq hissənin yaranmasında köməkçi rol oynayan əlavə-yanaşı fəaliyyət növlərinin realizasiyası prosesində iştirakının nədən ibarət olması müəyyənləşdirilməlidir.

1.1 AII və AIII dipsogen fəallığın müqayisəli sistem təhlil.

Belə bir müddə əsas götürülür ki, AII və AIII-ün davranışların sistemli təşkilində iştirakını təhlil etmək üçün bu maddələrin beyin daxilinə mikroinyeksiyasının effektivliyini onların təhrik etdiyi içmə davranışının son nəticəsinə görə, yəni içilən suyun həcminə görə qiymətləndirmək gərəkdir. Beynin yan mədəciklərinə mikroinyeksiya olunarkən AII və AIII-ün dozalarının selektiv və ardıcıl artırılması metodundan istifadə olunaraq onların «dipsogen potensialı» tədqiq olunmuşdur. Sonra isə retrospektiv olaraq angiotenzinlərin eyni həcmdə su içmə effekti törədən dozaları müəyyənləşdirilmişdir. Məlum olmuşdur ki, 300 nq dozada AII və 350 nq dozada AIII bir saatlıq müşahidə müddətində içilən suyun həcminə görə 12-15 ml±3 ml olmaqla bərabər effektə səbəb olurlur ki, bu da həmin dozaların optimal doza olması fikri ilə uyğun gəlir. Sonrakı təcrübələrdə yalnız «bərabərneticəli» və ya «bərabəreffektli» adlandırdığımız bu dozalardan istifadə olunmuşdur. Lakin aşkar olunmuşdur ki, siçovulların beyinin angiotenzinlərin belə «bərabəreffektli» dozaları ilə stimullaşdırılması zamanı içmə davranışı reaksiyasının latent dövrü (AII üçün 5-10 saniyə, AIII üçün 15-20 saniyə) müxtəlif olduğu kimi, onların orta su içilmə müddətləri də (AII üçün 10-12 dəqiqə, AIII üçün 15-20 dəqiqə) müxtəlifdir.

1.2. AII və AIII ilə modullaşdırılmış içmə fəaliyyətin sistemli təşkilində qeyri-icmə davranış formalarının iştirakı.

Tədqiqatların gedişində aşkar olundu ki, AII və AIII-ün müəyyən olunmuş bərabərneticəli (bərabəreffektli) dozalarını mərkəzi sinir sistemində yeritdikdə onlar içmə davranış aktivliyini müşayiət edən həm müsbət (QA, KQ, SY), həm də mənfi (SQ) davranış strategiyası ilə özünü bürüzə verən (nəyə isə can atmaq və ya nədən isə qaçmaq) və eləcə də qeyri spesifik – bələdcilik-axtarış (BAA) və ya «arousal» davranış fəallığını selektiv olaraq

modullaşdırır. AIII ilə müqayisədə AII qeyri-spesifik (SQ) davranış fəallığını daha çox asanlaşdırır. Öz növbəsində AIII əsasən motivasion olaraq şərtlənən davranış reaksiyalarını (QA, KQ, SY) gücləndirir. Bu zaman içmə davranışı aktlarının sayı (SİA) təqribən ümumi səviyyədə olmuşdur.

Görünür ki, tədqiqatın alınmış bu nəticələri RAS çərçivəsində AII və AIII peptidlərinin spesifik AT reseptorları ilə ilkin qarşılıqlı təsirlərinin eyni olmadığı ilə izah oluna bilər. AII və AIII-ün müvafiq dozaları motivasiya fəallığı (içmə davranışı) baxımından bərabər olmalarına baxmayaraq, onların əlavə davranış effektlərinin eyni olmaması yəqin ki, birbaşa sərbəst formada angiotenzinlərlə RAS spesifik membran reseptorlarının selektiv qarşılıqlı münasibətləri ilə əlaqədardır. Dolayısı ilə isə AII və AIII müşahidə olunan bu effektləri RAS komponentlərinin normal fizioloji halda və ekstrimal şəraitdə davranış aktlarının inteqrasiyası prosesində müxtəlif funksialar yerinə yetirən digər endogen fəallaşdırıcı və ya tənzimləyici sistemlərlə (simpato-adrenal, opioid və s. sistemlər) qarşılıqlı funksional əlaqələri vasitəsi ilə həyata keçirilə bilər.

AIII ilə müqayisədə AII qeyri-spesifik (SQ) davranış fəallığını daha çox asanlaşdırır. Öz növbəsində AIII əsasən motivasion olaraq şərtlənən davranış reaksiyalarını (QA, KQ, SY) gücləndirir. Bu zaman içmə davranışı aktlarının sayı (SİA) təqribən ümumi səviyyədə olmuşdur. AII və AIII-ün bərabərnəticəli (bərabereffektli) «dipsogen potensialının» da daxil olması şərti ilə əlavə (qeyri içmə) davranış formaları aktivliyinin seçici olaraq modullaşdırılmasına meylik öyrənilən bu peptidlərin 200 nq-dan 350 nq-dək müxtəlif dozalarının istifadə olunduğu hallarda da müşahidə olunmuşdur.

FƏSİL-II

Siçovullara alkoqol qəbulu və onunla yanaşı gedən davranış növlərinin mərkəzi kontrolunda AII-nin iştirakı.

Tədqiqatın ümumi məqsədlərinə uyğun olaraq bu fəsildə aşağıdakı iki prinsipial sualla cavab tapmaq tapşırığı qoyulmuşdur:

- Siçovulların məcburi alkoqollaşdırılması zamanı alkoqol asılılığın formalaşması prosesi və onların aktivləşdirici stres-protektiv və ya motivasion şərtlənən davranış formalarına fərdi meyliyindən nə dərəcə də asılıdır?

- Müxtəlif fərdi tipoloji davranış fəallığı nümayiş etdirən siçovullarda qazanılmış asılılığın kontrol olunmasında AII-nin mümkün olan rolu nədən ibarətdir?

2.1. Siçovullarda məcburi alkoqollaşdırılma, alkoqola və ya suya üstünlük verilməsi, əlavə qeyri-icmə davranış formaları.

Siçovullarda süni alkoqol asılılığı yaratmaq məqsədi ilə onlara məcburi alkoqol məhlulu içirdilməsi (məcburi alkoqollaşdırılma) metodunda istifadə olunmuşdur.

Siçovullar uzun müddət (30-40 sutka) susuzluq hissini söndürmək üçün yalnız etanolun suda 20%-li məhlulunu içməyə məcbur olunduqdan sonra, su və ya alkoqol qəbulu üçün sərbəst şəraitin yaradıldığı fərdi bokslarda, suya, yoxsa alkoqola üstünlük vermələrinə görə onlar üç qrupa bölünmüşdür: I qrup alkoqol qəbuluna üstünlük verənlər, II qrup alkoqol və ya su qəbuluna görə orta mövqedə olanlar, III qrup su qəbuluna üstünlük verənlər (cədvəl 1).

Cədvəl 1.

Məcburi alkoqollaşdırıldıqdan sonra I,II,III, və Ia,IIa,IIIa qrup siçovullarda sərbəst olaraq alkoqol (20% etanol məhlulu) və su qəbulu.

Qruplar	Sutkada içilən alkoqol məhlulunun həcmi (ml)	Sutkada içilən suyun həcmi (ml)
I qrup (n=9) 37,5%	11,3 ± 0,45	2,9 ± 0,7
II qrup (n=6) 25%	4,2± 0,7*	3,1 ± 1,1
III qrup (n=9) 7,5%	0,7±0,1**^	11,53±2,3**^
Ia qrup (n=6) 25%	12,1±0,1	3,4±0,7
IIa qrup (n=7) 9,1%	6,2±0,7*	5,4±0,9
IIIa qrup (n=11)45,9%	1,4±0,2**^	14,5±0,6^^

Qeyd: *- p<0,05 I və II qruplar arasında statistik dürüslük, ** - I və III qruplar arasında statistik dürüslük, ^ - II və III qruplar arasında statistik dürüslük

Alkoqol və ya su qəbuluna üstünlük verilməsi uzun müddət (10 sutkalıq eksperimental müşahidə müddətində) qalmışdır. Bundan başqa müəyyən olunmuşdur ki, I, II, III qrup heyvanlar alkoqollaşdırılma müddətinin sonuna yaxın yuxarıda qeyd olunan qeyri-icmə davranış formaları fəallığına görə də fərdi cəhətlər nümayiş etdirirlər (cədvəl 2).

2-ci cədvəldən görüldüyü kimi I qrup siçovullarda (alkoqol asılılığı güclü olanlar) QA və KQ göstəricilərində olduğu kimi BAA və SQ göstəricilərinin də azalması müşahidə olunmuşdur (SY sayı əhəmiyyətsiz dərəcədə azalmışdır). Əksinə, III qrup heyvanlarda alkoqol asılılığına dayanıqlılıq göstərilməsi fonunda əlavə davranış fəallığı növlərinin hamısı armışdır. II qrup siçovullarda isə bu göstəricilər orta vəziyyətdə olmuşdur

I, II və III qrup siçovullara ayıq vəziyyətdə əvvəlcədən beyinin yan mədəciyinə yeridilmiş konyula vasitəsi ilə 350 nq AIII ilə “bərabərnəticəli” dozada AII (300nq 3 mkl fizioloji məhlulda) mikroinyeksiya olunmuşdur. Müxtəlif dərəcədə alkoqol asılılığı olan heyvan qruplarında beyin mədəciyinə AII mikroinyeksiyasının kəskin və xronik effektləri müəyyən olunmuşdur.

Cədvəl 2.

I, II, III, qruplara aid olan siçovulların məcburi alkoqollaşdırılmasına qədər olan dövrdə (A) və məcburi alkoqollaşdırma dövründə (27-ci sutkada) (B) aparılmış 10 dəqiqəlik müşahidə müddətində aşkar olunan içmə və qeyri-icmə davranış aktlarının orta ədədi.

Siçovulların ümumi sayı (n=24)																		
Davranış	I qrup (n=9) 37,5 %						II qrup (n=6) 25,0 %						III qrup (n=9) 37,5 %					
	BAA	SQ	QA	KQ	SY	SIA	BAA	SQ	QA	KQ	SY	SIA	BAA	SQ	QA	KQ	SY	SIA
A	3,2 ± 1,1	3,3 ± 1,4	3,6 ± 2,7	5,9 ± 1,4	2,1 ± 0,7	1,2 ± 0,3	5,7 ± 1,4	4,1 ± 1,1	3,6 ± 2,3	6,2 ± 3,4	3,7 ± 1,4	2,2 ± 0,6	4,8 ± 0,2*	5,3 ± 1,6	1,3 ± 0,9	5,2 ± 0,5	3,1 ± 1,6	2,7 ± 0,7**
B	2,1 ± 1,1	1,1 ± 1,1	2,1 ± 1,3	2,7 ± 2,4	1,3 ± 1,2	-	3,1 ± 1,9	3,3 ± 1,4	3,6 ± 1,7	4,3 ± 2,1	3,3 ± 1,3	-	12,1 ± 2,8**^	14,5 ± 3,2**^	10,5 ± 1,2**^	11,3 ± 1,8**^	11,9 ± 3,1**^	-

Qeyd: * - $p < 0,05$ - I və II qruplar arasında, ** - I və III qruplar arasında, ^ - II və III qruplar arasında

2.2 *Qazanılmış alkoqol motivasiyası, onunla yanaşı gedən fəallaşdırığı stres-protektiv, bioloji motivi olan və digər fəallıq formalarının mexanizmlərində AII-nin iştirakı.*

I qrup siçovullarda (alkoqol asılılığı yaradılmış) beyinin yan mədəciyinə AII mikroinyeksiyası bir saatlıq müşahidə müddətində adi su qəbulu inisiyasiyası və ya yaradılmış alkoqol qəbulu vərdişi üçün effektiv olmamışdır (tək-tək su qabına yaxınlaşma aktları istisna olunmaqla). Bu siçovullarda alkoqol qəbulundan imtina olunması uzunmüddətli olub AII-nin bir neçə sutka davam etmişdir. Eyni zamanda mənfi qeyri-icmə davranış strategiyasını əks etdirən BAA və SQ fəallığının kəskin zəifləməsi qeyd olunmuşdur, hal bu ki, müsbət davranış strategiyasını əks etdirən QA, KQ və SY göstəriciləri təqribən əvvəlki səviyyədə qalmış və ya hətda artmışdır.

II qrup siçovullarda (orta dərəcədə asılılığı olanlar) beyinin yan mədəciklərinə AII yeridilməsinə qarşı içmə davranışı aktlarının tormozlanması nadirən təsadüf edilmiş, qeyri-icmə davranış aktlarının təzahürü işə qeyri-müəyyən xarakter daşımış və mikroinyeksiyadan sonrakı ayrı-ayrı zaman kəsiklərində yalnız güclənmə və ya tormozlanma meyli səviyyəsində müəyyən oluna bilmişdir.

III qrup siçovullarda. I və II qrup heyvanlardan fərqli olaraq bu qrup siçovullarda (alkoqol asılılığına davamlı) AII mikroinyeksiyası inyeksiyadan sonrakı 1 saatlıq müşahidə müddətində dipsogen təsir göstərmişdir (bir qədər zəif olsa da) və hətta alkoqol olan qablara da tək-tək yaxınlaşma hərəkətləri müşahidə olunmuşdur. Bu qrup heyvanlarda AII yeridilməsinə cavab olaraq xroniki müşahidələrdə də, həmçinin, bir neçə sutka ərzində su qəbulunun artımı müşahidə olunmuşdur. Eyni zamanda qısa müddətli müşahidələrdə mənfi davranış strategiyasının təzahürü kimi BAA və SQ sayının artması və müsbət qeyri-icmə davranış strategiyası sayılan QA, KQ və SY aktları sayının azalması müşahidə olunmuşdur. Əvvəlcədən (AII mikroinyeksiyasından qabaq) qarın boşluğuna kalium-lozartan (300mkq/kq) məhlulunun yeridilməsi nəticəsində AII ilə modullaşması göstərilən effektlərin qismən tormozlanması, əldə olunmuş bu effektlərin yaranmasında AT_1 tipli spesifik membran reseptorlarının “maraqlı” olması isbat edir.

Beləliklə, AII 20%-li etanol məhluluna üstünlük verən siçovullarda (I qrup) alkoqol asılılığı davranış aktlarına həm kəskin, həm də xroniki olaraq tormozlayıcı təsir edir, alkoqol-rezistiv heyvanlarda (III qrup) etanol

qəbuluna inhibəedici effekt göstərmir. Bundan əlavə, alkoqol təsirinə rezistiv olan siçovullarda AII mikroinyeksiyasından sonra xronik dipsogen effektin təzahürünə (su içilməsi) meyl əlamətləri müşahidə olunmuşdur. I, II və III qrup siçovullarda beyinin bu oktapeptidlə stimullaşdırılması onun müsbət (əldə etmək, nail olmaq) və mənfi (müdafiə olunmaq, qorunmaq) davranış strategiyalarını əks etdirən müxtəlif növ davranış fəallıqlarının yaranmasına seçici təsir göstərdiyini aşkara çıxartdı.

P.K. Anoxinin funksional sistemlər nəzəriyyəsi əsasında, beynin integrativ xarakterli fəaliyyəti aşkarlanır və yeni nəticələrin alınmasına səbəb olur. Beləki, AII fonunda, simpatoadrenergik strukturların təsiri nəticəsində geniş qabıq və qabıqaltı törəmələri ilə birlikdə aralıq neyronları aktivləşir və akseptor aparatının güclü oyanmaları formalaşır. Bununla əlaqədar akseptor tərəfindən hipotalamusun motivasiogen mərkəzinə tənziməedici təsir artır. Nəticədə alkoqol qəbulu davranış aktları tormozlanır (I qrup).

FƏSİL-III

Qazanılmış davranış formalarının-alkoqol qəbulu, bələdçilik-axtarış, stres protektiv və bioloji motivi olan motivasiya formalarının mərkəzi tənzim mexanizmlərində AIII-ün iştirakı.

Tədqiqat işinin bu fəsilində qarşıya qoyulmuş prinsiplial məsələlər 2-ci fəsilə qoyulmuş məsələlərlə identikdir. Bu fəsilə alkoqol qəbulu və onu müşayiət edən əlavə davranış aktivliklərinin tənzimində AIII-ün iştirakı əsas diqqət mərkəzində olmuşdur.

3.1. Siçovullarda məcburi alkoqollaşdırılma, alkoqolun və ya suyun seçilməsi, yanaşı gedən davranış formaları.

Eksperimentlər 2-ci fəsilə verilmiş sxemə analoji olaraq aparılmışdır. Məcburi alkoqollaşdırılma nəticəsində heyvanların alkoqola və ya suya üstünlük vermələrinə görə onlar Ia, IIa və IIIa qruplarına (cədvəl-1) ayrılmışlar. Cədvəldən görüldüyü kimi, bu təcrübələrdə iştirak edən heyvanlar yuxarıda təsvir olunan suya və ya alkoqola meyilli olmalarına görə bölünmüş I. II və III heyvanlardan çox da fərqlənmirlər. Siçovulların davranışlarının retrospektiv analizi zamanı Ia, IIa və IIIa qrup heyvanların əlavə davranış aktivliyinin təzahüründə də I, II və III qrup

heyvanlarda olduğundan fərqli cəhətlər aşkar olunmamışdır. Alınan məlumatlar alkoqola meylik göstərən (Ia qrup) və ya onun təsirinə dözümlü olan (IIIa qrup) siçovullarda bələdçilik-axtarış, stres-protektiv və bioloji motivi olan qeyri-icmə davranış aktlarının üzə çıxmasında ümumi qanunuyğunluğun olduğunu, yəni konkret olaraq Ia qrupunda BAA və SQ sayının azaldığını və IIIa qrupunda QA, KQ və SY aktlarının artdığını göstərdi (cədvəl 3).

Cədvəl 3.

Ia, IIa, IIIa qruplara aid olan siçovulların məcburi alkoqollaşdırılmasına qədər olan dövrdə (A) və məcburi alkoqollaşdırma dövründə (27-ci sutkada) (B) aparılmış 10 dəqiqəlik müşahidə müddətində aşkar olunan içmə və qeyri-icmə davranış aktlarının orta ədədi.

Siçovulların ümumi sayı (n=24)																		
Davranış	Ia qrup (n=6) 25,5 %						IIa qrup (n=7) 29,0%					IIIa qrup (n=11) 45,5 %						
	BAA	SQ	QA	KQ	SY	SİA	BAA	SQ	QA	KQ	SY	SİA	BAA	SQ	QA	KQ	SY	SİA
A	4,2 ± 1,2	4,1 ± 1,3	1,5 ± 1,1	6,4 ± 2,1	1,3 ± 0,2	3,3 ± 0,1	6,3 ± 1,7	5,2 ± 0,3	2,2 ± 0,9	5,9 ± 0,8	2,8 ± 0,9	2,9 ± 0,1*	6,6 ± 0,8	6,9 ± 1,1	4,1 ± 1,1**	3,8 ± 0,3 ^	3,9 ± 0,7**	4,1 ± 0,6^
B	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,8	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,9	-	3,3 ± 1,8	3,2 ± 1,6	3,1 ± 0,1*	3,6 ± 0,6	2,2 ± 0,6	-	12,4 ± 1,9** ^	12,5 ± 0,3** ^	8,4 ± 1,9*** ^	6,8 ± 1,7**	12,3 ± 1,9** ^	-

Qeyd: * - $p < 0,05$ - Ia və IIa qruplar arasında, ** - Ia və IIIa qruplar arasında, ^ - IIa və IIIa qruplar arasında

3.2. Qazanılmış alkoqol motivasiyasının, bələdçilik axtarış, stres-protektiv və bioloji motivi olan fəaliyyət formalarının reallaşmasında AIII-ün rolu.

Alkoqol və ya su qəbuluna müxtəlif dərəcədə meyilli olan Ia, IIa və IIIa qrup siçovulların beyninə, oyaq vəziyyətdə qabaqcadan yeridilmiş konyula vasitəsi ilə AIII (350 nq 3 mkl fizioloji məhlulda) mikroinyeksiya

olunmuşdur. 2-ci fəsildə olduğu kimi, burada da beyin daxilinə olan əməliyyatın kəskin və xronik effektləri öyrənilmişdir.

Ia qrup siçovullarda. AII yeridilməsindən fərqli olaraq AIII mikroinyeksiyasından 25-30 saniyə sonra 15-20 dəqiqə müddətində siçovullardə eyni dərəcədə su və 20%-li etanol məhlulu içilməsi müşahidə olundu. Eksperimentin xroniki müşahidə mərhələsində həm su həm də alkoqol qəbulunun artması və eləcə də QA, KQ, SY sayının dəyişmədiyi və ya meyl etdiyi fonda BAA və SQ aktlarının artması qeyd olunmuşdur.

IIa qrup siçovullarda. Bu qrup heyvanlarda beyinin yan mədəciklərinə AIII mikroinyeksiya olunması zaman göstəricilərinə görə (latent dövr, təzahür müddəti) Ia qrupda olduğuna bənzər tək-tək suya və alkoqola yaxınlaşma aktları ilə müşayiyyət olunmuşdur. Xroniki müşahidə zamanı da, alkoqol qəbulunun tormozlandığı qeyd olunmamışdır, əksinə, su qəbulunun artması meyli müşahidə olunmuşdur. Əlavə (qeyri-icmə) davranış aktivliyi praktik olaraq əvvəlki səviyyədə qalmışdır.

IIIa qrup siçovullarda. AIII mikroinyeksiyası alkoqol qəbulunu artırmamışdır, əvəzində onun aydın dipsogen effekti (su içilməsi) əldə olunmuşdur. Ia qrup siçovullarda olduğundan fərqli olaraq bu reaksiyanın latent dövrü daha qısa olmuşdur (5-7 saniyə) və su qəbuluna yaxınlaşma aktları da daha uzun müddət davam etmişdir (1 saatlıq müşahidə müddətində). Bu eksperimentlərdə su qəbulunun güclənməsi 5 sutkayadək özünü göstərmişdir (xroniki effekt). Kəskin və xroniki müşahidələrdə özünü əhəmiyyətsiz dərəcədə az bürüzə verən alkoqol qəbulunda isə praktik olaraq dəyişiklik müşahidə olunmur. Eyni zamanda BAA və SQ (mənfi davranış strategiyası) sayında olduğu kimi QA, KQ və SY aktlarında da (müsbət davranış strategiyası) xeyli artım qeydə alınmışdır.

Ia, IIa və IIIa qrupundan olan ayrı-ayrı siçovullar üzərində aparılan kontrol təcrübələrdə əvvəlcədən kalium-lazartan məhlulunun yeridilməsi AIII ilə modullaşdırılmış alkoqol içilməsi, su qəbulu və əlavə qeyri-icmə davranış aktivliyi formalarına tormozlayıcı təsir göstərmişdir, lakin bu blokayıcı təsirlər AII ilə modullaşdırılan effektlərdə olduğuna nisbətən özünü daha zəif göstərmişdir.

Alkoqol asılıqlı davranış aktlarına uyğunlaşdırılmış funksional sistem nəzəriyyəsi əsasında qeyd etmək olar ki, AIII opiatergik strukturları vasitəsi ilə təsiri nəticəsində hipotalamusun motivasiogen oyanmaları artır və akseptordakından üstün (MO>AO) olur. Buna görə eksperimentdə öncə spesifik strateqiyalı qeyri icmə və alkoqol potensiallaşdırıcı davranış aktları formalaşır (Ia qrup).

NƏTİCƏLƏR

1. AII və AIII angiotenzinlərinin qazanılmış alkoqol motivasiyasının sistemogenezində eləcə də onun yaranmasına dayanıqlığın mexanizmində və digər növ davranış fəallıqlarının bioloji modallığının keyfiyyətə dəyişilməsi və transformasiyası proseslərində iştirakı, differensial və fərdi-tipoloji səciyyə daşıyır.

2. AII mikroinyeksiyası I qrup alkoqollaşdırılmış siçovullarda qeyri-icmə davranış aktlarından BAA, SQ ($p<0,05$), QA azalmış, KQ və SY artmışdır ki, bu da davranışın müdafiə xarakteri daşmasını və bələdçilik aktlarının zəifləməsinə göstərir; II qrupda BAA, SQ azalmış, QA ($p<0,05$), KQ və SY artmışdır və davranışın müsbət xarakterli olmasına dəlalət edir; III qrupda isə BAA, SQ ($p<0,05$) artmış, QA ($p<0,05$), KQ və SY azalmışdır.

3. AIII mikroinyeksiyasından sonra, Ia qrup siçovullarında, qeyri-icmə davranış aktlarından BAA, SQ ($p<0,05$) artmış, motivasiya ilə şərtlənən davranış aktlarından KQ, SY ($p<0,05$), QA azalmışdır; IIa qrup heyvanları alkoqola olan qaba tək-tək, su qabına isə daha tez-tez yaxınlaşmışlar ($25,6\pm 3,2$ kontrola qarşı $13,1\pm 3,2$; $p<0,05$). IIIa qrupda – bütün qeyri-icmə davranış aktları statistik dürüst artmışdır ($p<0,05$).

4. Beləliklə, qeyri-icmə davranış aktların strategiyalarından asılı olaraq, AII yeridilməsi, ayrı-ayrı qruplarda etanol və su motivasiyasına protektiv təsir edir, AIII isə - potensiallaşdırıcı, müxtəlif hallarda hər iki angiotenzinlər buna səbəb olmayırlar, ya da dipsogen effekti göstəriirlər.

5. Siçovullarda alkoqol asılılığının yaranması və realizə olunmasından öncə, bu proseslərə qeyri-icmə (stress-protektiv, qeyri-spesifik fəallaşdırıcı və bioloji motivi olan) müxtəlif strategiyalı fəaliyyətlərin mexanizmlərinin cəlb olunması, bu proseslərin proqnozlaşdırıcı rol oynadığını göstərir və alkoqollaşdırma dövründə susuzluğun neyrokimyəvi substratının ilkin transformasiyasında selektiv rol oynayan AII və AIII, sistem funksiyaları kimi, öz spesifikliyini də müəyyənləşdirirlər.

6. Alkoqol asılılığı proseslərə, AII və AIII differensial olaraq cəlb olunması və bunun, AT₁ reseptorların spesifik blokatoru olan kalium-lozartanın təsiri ilə, qismən tormozlanması ya da modulyasiyası RAS mexanizminin sistem xarakter daşmasını təsdiqləyir.

7. Funksional sistem nəzəriyyəsi əsasında aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, AII-nin alkoqol protektiv təsiri və AIII alkoqol

potensiallaşdırıcı təsiri həm hipotalamusun motivasiogen oyanmaların transformasiyasından, həm də akseptor strukturlarının qabaqlayıcı və tənzimləyici oyanmalarının qarşılıqlı əlaqələrindən asılıdır.

Dissertasiyanın mövzusu üzrə çap olunmuş əsərlərin siyahısı:

1. R.A.Akhundov, F.I.Jafarov, A.S.Khudaverdiyev. Behavioral differences between alcogol-dependent mice forcibly treated or not treated with water. EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. Volume15(2005) Moscow, Russia. Supplement 2, S299. (P.6.065).
2. Ф.И. Джафаров, А.С. Худавердиев. Производные ангиотензиногена в механизмах трансформации модальности мотивации жажды при алгоголизации животных. НАУЧНЫЕ ТРУДЫ I СЪЕЗДА ФИЗИОЛОГОВ СНГ, том 2, Сочи, Догомыс. 2005. стр.49,
3. Худавердиев А.С., Джафаров Ф.И. Сравнительный анализ мотивациогенной активности некоторых компонентов ренин-ангиотензиновой системы. SAĞLAMLIQ jurnalı, №10, Bakı, 2005, səh.112-114.
4. Xudaverdiyev Ə.S. Alkoqol motivasiyasının tənzim mexanizmlərində anqiotenzin III rolu. KİMYA, BİOLOGİYA, TİBB jurnalı. №1 (26), Bakı, 2006, səh.80-83,
5. Худавердиев А.С. Роль ренин-ангиотензинов в центральных механизмах алгогольной мотивации. Professor Məhərrəm Mustafayevin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş Elmi-Praktik Konfransın materialları. Bakı, 2006. səh.119
6. Худавердиев А.С., Джафаров Ф.И. Ангиотензин в центральных механизмах алгогольной мотивации различного генеза у крыс в експременте. Şamil Bəşir oğlu Quliyevin 75 illik həsr olunmuş Elmi-Təcrübi Konfransın materialları. ATU. Bakı-2006, səh.100.
7. Xudaverdiyev Ə.S., Cəfərov F.İ. Alkoqol motivasiyasının formalaşmasında anqiotenzin sisteminin müqayisəli təhlili. Professor Tamerlan Əliyevin anadan olmasının 85 illik yubleyinə həsr edilmiş Elmi Konfransın materialları. Bakı, 2006. Səh.88
8. Ф.И. Джафаров, А.С. Худавердиев. О сравнительном участие ангиотензина-II и III в системных механизмах развития

- алкоголизма. Журнал БИОМЕДИЦИНА №1/2007, Баку. стр. 11-14.
9. Худавердиев А.С. Участие ангиотензина-III в механизмах развития алкоголизма и других видов поведенческой активности. Georgian Medical news. №11(164) ноябрь 2008. Грузия. стр.83-89.
 10. А.С. Худавердиев. Сравнительный системный анализ дипсогенной активности ангиотензина II и ангиотензина III. Fiziologiya və Biokimyayın problemləri. XXVII cild. AMEA-nın elmi əsərlərinin kulliyatı. Bakı -2009, səh. 292-296,.
 11. А.М. Мамедов, А.С. Худавердиев. Теория функциональных систем в анализе участия свободных форм ангиотензинов АII и АIII при формировании алкогольной мотивации. XV Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Дубай, ОАЕ. International Journal on Immunorehabilitation/ 2010. Vol.12, №2, p.183.
 12. А.М. Мамедов, А.С. Худавердиев. Системный анализ участия АII и АIII в формировании алкогольной зависимости. Первая Международная междисциплинарная конференция. “Современные проблемы системной регуляции физиологических функций”. г. Сафага (Египет). 2010, с.133.
 13. Xudaverdiyev Ə.S. Alkoholdan asılılıq fonunda patoloji motivasiyaların formalaşmasında renin-angiotenzin sisteminin rolu. Azərbaycan Tibb Jurnalı. Bakı, 2013/4, səh. 40-44.

Худавердиев Афган Сабир оглы
**Системное исследование участия ангиотензинов II и III в
центральных и периферических механизмах алкогольной
зависимости в эксперименте**

РЕЗЮМЕ

Проведенные эксперименты показали наличие связи между индивидуально-типологическими характеристиками спектра поведенческой активности (ориентировочно-исследовательское, стресс-протективное и мотивационно-обусловленное поведение) крыс и их склонностью к формированию алкогольной зависимости, проявлению устойчивости к алкогольной зависимости, а также к попеременному предпочтению алкоголя или воды. При этом обнаружено, что пептидные компоненты РАС избирательно участвуют в процессах становления зависимости от алкоголя, либо в механизмах устойчивости к развитию этого состояния. Этот качественный процесс сопровождается специфическими для АII и АIII изменениями характера лиганд-рецепторных отношений с участием AT_1 рецепторов. Приводящих к трансформации или модуляции центральных механизмов жажды. Формирование алкогольной мотивации, как центрального компонента общего синдрома алкогольной зависимости у крыс происходит с привлечением внутримозговых механизмов отрицательных и положительных стратегий поведения. При этом АII, по-видимому, обеспечивает преимущественно мобилизацию симпато-адреналовых звеньев ориентировочного и стресс-протективного поведения в ходе формирования алкогольной зависимости. В свою очередь, АIII обеспечивает вероятное кооперативное включение в этот процесс центральных механизмов потенцирующих мотивационные реакции с участием пептидергических (возможно опиоидной, вазопрессиновых и др.) систем. Системный подход (П.К.Анохин), раскрывает интегративный характер взаимовлияний возбуждений гипоталамического мотивационного формирования, реализаций или наоборот, торможения алкоголь зависимого поведения. На фоне АII, превышающем аццепторные возбуждения мозга, по отношению к мотивационным, возникают алкоголь протективные реакции, и наоборот, при АIII, повышающем мотивационные возбуждения над аццепторами происходят алкоголь потенцирующие реакции.

System research of participation angiotensin II and III in the central and peripheral mechanisms of alcoholic dependence in experiment

SUMMARY

The made experiments showed communication existence between individual and typological characteristics of a range of behavioral activity (approximately - research, stress - protective and motivational caused behavior) rats and their tendency to formation of alcoholic dependence, manifestation of stability to alcoholic dependence, and also to alternate preference of alcohol or water. Thus it is revealed that the RAC peptide components selectively participate in processes of formation of dependence on alcohol, or in mechanisms of stability to development of this state. This qualitative process is accompanied by changes of character specific to AII and AIII a ligand - the receptor relations with participation of AT₁ of receptors. Bringing to transformation or modulation of the central mechanisms of thirst. Formation of alcoholic motivation as the central component of the general syndrome of alcoholic dependence at rats happens to attraction of intracerebral mechanisms of negative and positive strategy of behavior. In this AII, apparently, the sympathoadrenal of links approximate and a stress - protective behavior provides mainly mobilization during formation of alcoholic dependence. In turn, AIII provides probable cooperative inclusion in this process of the central mechanisms potentiating motivational reactions with participation the peptidergic (probably opioid, vasopressin, etc.) systems. System approach (P.K.Anokhin), opens integrative nature of interferences of excitation of hypothalamic motivational-genic formation, realization or on the contrary, braking alcohol of dependent behavior. Against AII background, exceeding acceptor brain excitement, in relation to motivational-genic, arise alcohol protective reactions and vice versa, at AIII raising motivational-genic of excitement over acceptors occur alcohol potentiating reactions.

İXTİSARLARIN SİYAHISI

AI – Angiotenzin I

AII – Angiotenzin II

AIII – Angiotenzin III

Davranış aktları:

- BAA – bələdçilik-axtarış aktı
- KQ – komfort qruminq
- QA – qidalanma aktı
- SİA – suiçmə aktı
- SQ – “stressor” qruminq
- SY – su qabına yaxınlaşma

RAS – renin-angiotenzin sistemi

ZPK – zülal-peptid kompleksləri

On manuscript rights

KHUDAVERDIYEV AFGAN SABIR OGLU

**SYSTEM RESEARCHES OF ANGIOTENSIN II AND III
PARTICIPATION AT THE CENTRAL AND PERIPHERAL
MECHANISMS OF ALCOHOL DEPENDENCE IN THE
EXPERIMENT**

2411.01-Human and animal physiology

AUTOREFERAT

For the competition of academic degree of
philosophy doctor in biological sciences

BAKU-2014

На правах рукописи

АФГАН САБИР оглы ХУДАВЕРДИЕВ

**СИСТЕМНОЕ ИСЛЕДОВАНИЕ УЧАСТИЯ АНГИОТЕНЗИНОВ
II И III В ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ
МЕХАНИЗМАХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ В
ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

2411.01-Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени
доктора философии по биологии

БАКУ – 2014