

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI**

*Əlyazması hüququnda*

**ULTRASƏS DALĞALARININ VƏ MAKROLAKTON  
BİRLƏŞMƏLƏRİNİN HÜCEYRƏ VƏ LİPİD  
MEMBRANLARININ DAVAMLIĞI VƏ KEÇİRİCİLİYİNƏ  
TƏSİR MEXANİZMLƏRİ**

İxtisas: 2406.01 – Biofizika

Elm sahəsi: Biologiya

İddiaçı: **Gülmar Hacıbəy qızı Sultanova**

Elmlər doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş  
dissertasiyanın

**AVTOREFERATI**

**Bakı - 2022**

Dissertasiya işi AMEA Botanika İnstitutunun "Hüceyrə biofizikası" laboratoriyasında, REA N.M.Emanuel adına Biokimyəvi Fizika İnstitutunun "Kimyəvi və bioloji proseslərin kinetikası" şöbəsində və BMEA Fiziologiya İnstitutunun "Hüceyrə texnologiyaları" laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi məsləhətçi: biologiya elmləri doktoru, AMEA-nın müxbir üzvü, professor

**Xəlil Məmmədəli oğlu Qasimov**

Rəsmi opponentlər: fizika-riyaziyyat elmləri doktoru, professor  
**Eldar Əli oğlu Məsimov**

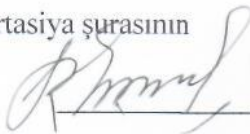
fizika- riyaziyyat elmləri doktoru, professor  
**Əhməd Məhəmməd oğlu Hacıyev**

biologiya elmləri doktoru, Belarus MEA-nın müxbir üzvü, professor  
**Yekaterina İvanovna Slobojanina**

biologiya elmləri doktoru  
**Yaşar Mirzə oğlu Fezyiyev**

Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Bakı Dövlət Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BED 2.31 Birdəfəlik dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:



biologiya elmləri doktoru, professor  
**Ralfrid Əhədoviç Həsənov**

Dissertasiya şurasının elmi katibi:



biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent  
**Samira Cəfərova Səleyeva**

Elmi seminarın sədri:



fizika-riyaziyyat elmləri doktoru, professor  
**Rövşən İbrahimxanlı oğlu Kəhlov**



## İŞİN ÜMUMİ SƏCİYYƏSİ

**Dissertasiya mövzusunun aktuallığı.** Ultrasəs dalğalarının hüceyrələrə təsir mexanizminin tədqiqi fiziki-kimyəvi biologiyanın aktual vəzifəsidir. US üsullarının tibbdə, biologiyada, təsərrüfat fəaliyyətində və sənayedə geniş tətbiqi ilə əlaqədar olaraq, ultrasəs dalğalarının bioloji sistemlərə münasibətdə bioloji təsirin qanunauyğunluqlarının təhlili xüsusi maraq doğurur. US təsirin bioloji effekti bir çox amillərlə müəyyən edilir, məsələn: təsirin vaxtı və intensivliyi, temperatur və təzyiq, səs sahəsinin quruluşu, tədqiqat obyektinin seçimi və s. Bütün göstərilən parametrlər üzrə təhlilin aparılmasının mürəkkəbliyi səbəbindən, eyni zamanda təyin edilmiş məsələlərin həlli üçün lazımı US parametrlərinin diapazonunu müəyyən etmək lazım idi. Bu məqsədlə hüceyrə membranlarının vəziyyətinin molekulyar, hüceyrə, toxuma və orqanizm səviyyəsində ultrasəs təsirin intensivliyindən, tezliyindən, vaxtından və enerjisindən asılılığı araşdırılmışdır. Lakin, ultrasəs və bəzi makrolakton birləşmələrin təsiri altında hüceyrələrin vəziyyəti əvvəllər sistemətik araşdırılmamışdır.

Məlumdur ki, US hüceyrələrə bioloji təsiri fiziki, fiziki-kimyəvi, biofiziki, biokimyəvi və fizioloji amillərlə bağlıdır. US bioloji strukturların vəziyyəti və təsirin öyrənilməsində tibbi tədqiqatlar sahəsində aparıcı yer tutmuşdur. ÜST-nin hazırkı məlumatına görə, hər il 60 milyondan çox insan ultrasəs müayinəsindən keçir. Bu baxımdan, tibbi və iqtisadi praktikada həm "in vivo", həm də "in vitro" ultrasəs təsirin optimal təhlükəsiz rejimlərini müəyyən etmək vacibdir.

Eritrositlər biotibbi tədqiqatlarda ən əlçatan və informativ elementdir. Bioloji obyektlərə, xüsusən də qan hüceyrələrinə xarici və daxili amillərin təsirinə öyrənmək üçün ən səciyyəvi üsullar spektrofotometrik, mikroskopik və hemolitikdir. Əsas məsələ eritrositlərin fiziki və kimyəvi xüsusiyyətlərini öyrənmək üçün effektiv üsulların tapılmasıdır.

Eritrositlərin fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərini öyrənmək üçün radiasiya, krioliz, hemoliz, mikroskopiya, EPR, NMR kimi müxtəlif üsullar mövcuddur. US aşağı terapevtik intensivliklərdə istifadəsi,

şübhəsiz ki, "in vitro" eritrositlərin mexaniki hemolitik davamlığı haqqında daha çox məlumat verə bilər.

US sahəsində qanın formalı elementlərinin və digər hüceyrə strukturlarının davranışının öyrənilməsinə dair ədəbiyyat məlumatları nəşr olunmuşdur.<sup>1234</sup> Bununla əlaqədar olaraq, bu tədqiqatın məqsədi US dalğalarının və makrolakton birləşmələrinin hüceyrələrə birgə təsirini öyrənmək, onların bioloji təsirinin effektivlik dərəcəsini qiymətləndirmək üçün kəmiyyət meyarlarını müəyyən etməklə ən təhlükəsiz və informativ metodu hazırlamaqdır.

Patoloji proseslərdə hüceyrə membranlarının struktur-funksional xüsusiyyətləri pozulur. Bu baxımdan onkoloji, kardioloji və hematoloji xəstələrdə qan hüceyrələrinin membranlarının pozulmasının aşkar edilməsi üçün ultrasəs və membranotropik birləşmələrin istifadəsinin praktik aspektləri xüsusi aktualıq kəsb edir. Ən çox ölümlə nəticələnən xəstəliklər sırasında məhz onlar liderlik edirlər.

Eksperimental tədqiqatlar üçün plazma membranlarının modeli kimi, eritrosit membranları və ikiqat lipid membranları (İLM) seçilmişdir. Spektrofotometrik üsullar eritrositlərə xarici və daxili amillərin təsirlərinin araşdırılması, onların hemolitik aktivliyinin aşkar edilməsi üçün ən optimal üsuldür. Dərman preparatlarının orqanizmə yeridilməsi hüceyrə membranlarının struktur və funksiyasının dəyişməsinə gətirib çıxarır.<sup>5</sup> Müxtəlif xəstəliklər zamanı, eləcə də bəzi fiziki və kimyəvi amillərin orqanizmə təsirlənən hüceyrələrinin

---

<sup>1</sup> Apfel R.E., Holland.C.K. Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound, *Ultrasound in Medicine & Biology*, Volume 17, Issue 2, 1991, P179-185 [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(91\)90125-G](https://doi.org/10.1016/0301-5629(91)90125-G)

<sup>2</sup> Morton, K. I., ter Haar, G. R., Stratford, I. J. & Hill. C. R. The role of cavitation in the interaction of ultrasound with V79 Chinese hamster cells in vitro. *Br. J. Cancer*, 1982, 45, 147—150.

<sup>3</sup> Горняк С.А. Физические механизмы взаимодействия ультразвука с биологическими структурами и их моделями. 2003, Автор. дис. канд. Физ-ат. наук Харьков, 26 с

<sup>4</sup> Хилл Применение ультразвука в медицине. Физические основы. 2008. М: МИР (перевод с англ.)

<sup>5</sup> Черницкий Е.А., Сенькович О.А., Розин В.В. Зависимость параметров гемолиза и везикуляции эритроцитов от концентрации На-додесилсульфата: везикулярно-конкурентный гемолиз // Биологические мембраны. – 2000. – Т.17, №5. – С. 503–508.

membranlarının zədələnməsinin aşkar edilməsi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Bununla əlaqədar olaraq, müxtəlif fiziki-kimyəvi amillərin hüceyrə membranlarına birgə təsir mexanizmini öyrənmək və onların təsirinin optimal rejimlərini və konsentrasiyalarını tapmaq vacibdir.<sup>6,7</sup>.

**Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri** Dissertasiya işinin əsas məqsədi müxtəlif ekzogen və endogen təsirlər altında eritrositlərin struktur – funksional xassələrinə US dalğalarının təsirinin biofiziki mexanizmlərini təhlil etməkdir. İşin məqsədi US dalğaları sahəsində bir sıra makrolakton birləşmələrinin və antioksidantların eritrosit membranları ilə qarşılıqlı təsirinin fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərini öyrənmək, onların birləşmələrin kimyəvi quruluşu ilə əlaqəsini və membran daxilində paylanma mexanizmlərini aşkar etməkdən ibarətdir.

Bu, membrano aktiv birləşmələrin fəaliyyət mexanizmi və yeni dərman preparatlarının sintezinə yanaşmalarının müəyyənəndirilməsi barədə məlumat əldə etmək imkanı verir.

**Qarşıya qoyulmuş məsələlərin həlli üçün işin əsas mərhələləri aşağıdakı kimi müəyyənəndirilib:**

➤ PA törəmələrinin struktur-modifikasiya fəaliyyətinin effektivliyinin müqayisəli təhlilini aparmaq və polien strukturunun antioksidantların və makrolakton birləşmələrinin hemolitik aktivliyini araşdırmaq və onların optimal təsiredici konsentrasiyalarını müəyyən etmək;

➤ müxtəlif səslənmə rejimlərində, eləcə də xarici mühitin bəzi fiziki amillərinin təsirində eritrositlərin fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərinin dəyişməsinin qanunauyğunluqlarını araşdırmaq. Hüceyrə vəziyyətinin təhlili və hüceyrə membranlarının zədələnməsinin diaqnostikası üçün fizioterapevtik rejimdə US istifadə imkanını əsaslandırmaq;

➤ müxtəlif birləşmələrin (PA, etanol, DMSO, antikanserogenlər,

---

<sup>6</sup> Козлов С.Н., Козлов Р.С. // Современная антимикробная химиотерапия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 3-издание, 2017, с. 400.

<sup>7</sup> Solodovnikov S. P., Koroteev M.P., Kaziev G. Z., et al Electron spin resonance study of the cavitated larch wood? Russian Journal of General Chemistry, издательство Maik Nauka /Interperiodica Publishing (Russian Federation), том 81, № 1, с. 158-159

antioksidantlar) eritrositlərin və ikiqatlı lipid membranların (İLM) struktur və funksional xassələrinə təsirinin müqayisəli təhlilini və korrelyasiyasını aparmaq;

➤ müxtəlif yaşlarda olan eritrositlərin patologiyalarda qırmızı qanın (eritronun) hemolitik mənzərəsinə töhfəsini müəyyənləşdirmək və onlar arasında əlaqəni müəyyən etmək;

➤ süd vəzisi xərçəngində fiziki amillərin eritrosit membranlarının funksional vəziyyətinə təsirini araşdırmaq;

➤ US fəaliyyəti sahəsində eritrositlərin davranışının korrelyasiyasını aşkar etmək və fizioterapevtik səsləndirmə rejimində hüceyrələrin davranış modelini hazırlamaq, US dalğalarının qan hüceyrələrinə təsir mexanizmində prioritet komponentlərini müəyyən etmək və US sahəsində hüceyrələrin davranışının fiziki modelini hazırlamaq.

➤ **Elmi yenilik.** Bioloji membranların vəziyyətini təhlil etmək üçün fizioterapevtik səsləndirmə rejimində US istifadəsinin mümkünlüyü əsaslandırılmışdır. Müxtəlif fiziki və kimyəvi amillərin təsiri altında qanın hüceyrə membranlarının vəziyyətini təhlil etmək üçün US dalğaları sahəsində eritrositlərin hemolizinin kinetikasını öyrənmək üçün spektrofotometrik üsul təklif edilmişdir. İlk dəfə olaraq, müxtəlif yaş fraksiyalarında qırmızı qan hüceyrələrinin membranlarının mexaniki xüsusiyyətlərinin *in vivo* qan dövranında və *in vitro* bədxassəli şişlərdə sistemli tədqiqi aparılmışdır. Məlum molekulyar quruluşa malik bir sıra PA-ların eritrosit membranının mexaniki xassələrinə və struktur xüsusiyyətlərinə təsiri tədqiq edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, polienlər eritrositlərdə morfoloji dəyişikliklərə səbəb olur, hüceyrə membranlarına dəyişdirici təsir göstərir. Müxtəlif struktur və hidrofob xassələrə malik PA törəmələrinin transformasiya təsirinin kinetikasında və səmərəliliyində fərqlər aşkar edilmişdir.

➤ PA törəmələrinin konsentrasiyasından və strukturundan hemolitik fəaliyyətin asılılığı göstərilmişdir. Eritrosit membranının səthinin (ASE-aza olan yerdə) və daha dərin mikroviskozit bölgələrindədəyişiklik aşkar edilmişdir. Bir sıra birləşmələrin (antioksidantlar, polien antibiotikləri, etanol, DMSO, antikarsinogenlər) qırmızı qan hüceyrələrinin membranlarının mexaniki xüsusiyyətlərinə təsirinin hərtərəfli tədqiqi aparılmışdır. Bəzi makrolakton birləşmələrin –

amfoterisin B, levorin, nistatin, filipinin plazma (eritrositlər) və ikiqatlı membranların müqavimətinə və keçiriciliyinə selektiv təsirinin effektivliyi göstərilmişdir.

İlk dəfə olaraq US müayinəsi, qamma-terapiya, antioksidantlar, etanol, antikanserogen və PA-nın kombinə edilmiş təsiri zamanı bədxassəli şişlər nəticəsində xəstələrin eritrosit membranlarının funksional vəziyyətinin dəyişmə dərəcəsi müəyyən edilmişdir. Qeyd olunmuşdur ki, bəzi membran –aktiv antioksidantlar və PA-nın fəaliyyəti zamanı eritrositlərin membran xüsusiyyətlərinə üç təsir növü müşahidə olunur: hemolizin inhibə edilməsi və aktivləşdirilməsi və eritrositlərin membran xüsusiyyətlərində faktiki olaraq dəyişikliklərin olmaması. Dimetilsulfoksidin (DMSO) və etanolun qırmızı qan hüceyrələrinə təsirinin konsentrasiyalı asılılığı öyrənilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, PA və antioksidləşdiricilərin həllərinin hazırlanmasında istifadə olunan konsentrasiyalarda DMSO və etanol qan hüceyrələrinə mənfi təsir göstərmir.

Metillevorinin, həmçinin amfoterisin B-nin *HeLa* və *C6* şiş hüceyrələrinin yayılma və metabolizminə effektiv təsiri ilk dəfə MTT-test üsulu ilə göstərilmişdir. İlk dəfə olaraq, qan axınının müxtəlif hissələrində eritrositlərin hərəkətinin müqayisəli modeli fizioterapevtik səs rejimində ( $f=0.88\text{Mhc}$ ,  $I=0.1-1.0\text{Vt/sn}^2$ ) US təsir sahəsində onların davranışının analoqu kimi təklif olunur.

**İşin praktiki əhəmiyyəti.** US dalğaları sahəsində hüceyrələrin davranışının təqdim olunan modeli və bu zaman eritrositlərin mexaniki davamlılığının (hemolizin vaxtı və sürəti, yarım parçalanma əmsalı) əldə edilən xarakteristikaları həm normalda, həm də patologiyada hüceyrələrin vəziyyətinə nəzarət üçün test üsulu kimi tövsiyə edilə bilər.

Tədqiq olunan preparatların (PA, antioksidantlar, antikanserogenlər, DMSO və pestisidlər) yaratdığı hemolitik təsirlər onların tibbi praktikada və təsərrüfat fəaliyyətində istifadəsinin effektiv konsentrasiyalarını təyin etmək imkanı verir.

Ən təsirli preparatların və onların konsentrasiyalarının seçilməsi üçün diaqnostik test kimi eritrosit membranlarında struktur - funksional dəyişikliklərin aşkar edilməsinin mümkünlüyü müəyyən edilmişdir. PA-nın bioloji aktivliyini təyin etmək üçün ekspress üsul

işlənib hazırlanmışdır. Tədqiq edilmiş bir sıra dərman vasitələri insan və heyvanların virus, bakteriya və göbək xəstəliklərinə qarşı mübarizəsində praktiki istifadə üçün tövsiyə edilə bilər.

Fizioterapevtik rejimdə hüceyrələrə UStəsinin tədqiq edilmiş üsulu onkoloji, hematoloji və virus xəstəliklərində eritrositlərin vəziyyətindəki dəyişiklikləri izləmək üçün istifadə edilə bilər.

### **Dissertasiyanın müdafiəyə çıxarılan əsas müddələri**

➤ US sahəsinin mexaniki amillərinin bioloji membranlara təsiri üçün təklif olunan üsul eritrosit membranlarının gizli zədələnməsini qiymətləndirməyə və bir sıra preparatların ən optimal konsentrasiyalarını və terapevtik təsir rejimlərini təyin etməyə imkan verir. Təklif olunan metod tədqiq olunan suspenziyalarda 0,01–10% konsentrasiyaları daxilində öyrənilən preparatların membranlara təsir dərəcəsini qiymətləndirməyə imkan verir.

➤ İntensivlikdən, tezlikdən və vaxtdan, həmçinin ətraf mühit amillərindən asılı olaraq US müxtəlif şərtlərinin spektrinin bioloji obyektlərə təsiri öyrənilmişdir. Bu metodika qan dövrəsinə olan hüceyrələrin yaşından, şişin lokalizasiyasından, konsentrasiyasından və dərmanın kimyəvi quruluşundan asılı olaraq hüceyrə membranlarının funksional vəziyyətindəki dəyişikliyin dərəcəsini qiymətləndirməyə imkan verir.

➤ Preparatların bioloji hüceyrələrə təsirinin təhlili onlarda yeni nəqliyyat sistemləri - membranın strukturunu pozmadan ion kanalları yaratmaqla, həmçinin hüceyrə membranı ətrafında onu mexaniki zədədən qorumaq üçün nano ölçülü qoruyucu qabıq yaratmaqla onların tədqiq olunan obyektlərə (eritrositlər və BLM) bağlanma mexanizmlərini başa düşməyə imkan verir. Tədqiq olunan antibiotiklərin dəyişdirici təsir dərəcəsinin onların strukturundan asılılığı aşkar edilmişdir.

➤ Qırmızı qan hüceyrələrinin *in vivo* insan və heyvanların qan dövrəsinə baş verən yaş fraksiyalarına bölünməsi nəzarətdə və patologiyalarda tədqiq olunan qan qruplarının hemolitik mənzərəsində bu qrupların hər birinin rolunu aşkar etməyə imkan verir. İnsan və heyvanlarda onkoloji prosesin inkişaf dinamikası ilə qanın formalaşmış elementlərinin fiziki-kimyəvi xüsusiyyətləri arasında əlaqə aşkar edilmişdir.



➤ Eritrositlərin mexaniki xassələrinin US hemoliz üsulu ilə öyrənilməsi oksipiridinlər, polien antibiotiklər və bəzi antikanserogen preparatlar əsasında antioksidantların orqanizm hüceyrələrinin struktur və funksional xüsusiyyətlərinə təsir dərəcəsini müəyyən etməyə və onların biotibbi praktikada istifadəsinin optimal konsentrasiyalarını təklif etməyə imkan verir.

➤ US sahəsində hüceyrələrin davranışının öyrənilməsi US komponentlərinin tədqiq olunan obyektlərə təsir mexanizmlərini təhlil etməyə və US fizioterapevtik rejimin təsiri altında hüceyrələrin davranışının fiziki modelini təsvir etməyə imkan verir. Ürək-damar sisteminin mexaniki amillərinin eritrositlərə və fizioterapevtik səsləndirmə rejiminin US dalğalarına təsirinin ümumiliyi göstərildi ki, buda insan qanında hüceyrənin davranış modelinin analoqu kimi US qan hüceyrələrinə təsir mexanizmini təklif etməyə imkan verdi.

**Tədqiqatın obyektləri.** Tədqiqat obyektləri kimi eritrositlər və onların kölgələri, İLM, NK Ly, S-37, HeLa və C6şış hüceyrələri, makrolakton birləşmələr, oksipiridinlər qrupundan olan antioksidantlar və US enerjisi seçilmişdir.

**Tədqiqat üsulları.** Tədqiqatlar US, osmotik və turşu hemolizi, AXE aktivliyinin təyini, sıxlıq qradiyenti ilə eritrositlərin yaş fraksiyalarına ayrılması, EPR, MTT test üsulları, statistik məlumatların işlənməsi, kompüter metodları ilə aparılmışdır.

**İşin aprobasiyası.** Dissertasiyanın materialları aşağıda qeyd edilən konfranslarda məruzə edilib:

“Eksperimental biologiyanın inkişaf perspektivləri” BDU, 2002; Adanada (Türkiyə) XVII Beynəlxalq Biologiya Konqresi, 2004; IV Beynəlxalq konfrans "Bitkilərin böyüməsi, inkişafı və məhsuldarlığının tənzimlənməsi", Minsk, 2005; IV Beynəlxalq konfrans “Biosistemlərin fəaliyyətinin molekulyar, membran və hüceyrə əsasları”, Minsk, 2006; “Dərman aromatik bitkilərin genetik ehtiyatları” Beynəlxalq Elmi Konfrans. Moskva, 2006; “Biosistemlərin fəaliyyətinin molekulyar, membran və hüceyrə əsasları” Beynəlxalq Elmi Konfransı, Minsk, 2006; “Təbii fəlakətlər və müasir sivilizasiyanın qlobal problemləri” Beynəlxalq Simpozium. Bakı, 2007; VII Beynəlxalq Simpozium "Yeni qeyri-ənənəvi bitkilər və onlardan istifadə perspektivləri", Puşino, 2007; AMEA Botanika

İnstitutunun 70 illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika konfransı, Bakı, 2008; IV Beynəlxalq Simpozium "Ultra aşağı dozaların təsir mexanizmləri", Moskva, 2008; IV Beynəlxalq Elmi-Praktik Konfrans "Elm və Müasirlik-2010", Novosibirsk, 2010; XVIII Beynəlxalq "Bioantioksidant" konfransı, Moskva, 2010; "Bioloji və kimyəvi ekologiyanın aktual problemləri" Beynəlxalq elmi-praktik konfrans, Moskva, 2012; 5-th World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery (WCDATD), Sweden, Uppsala, 2013; First European West Conference of biology and medicine, Austria, 2014; Mat. III Межд. Микол. Форума, Москва, 2015, 2016, 2017; Inter. Conf. "Innoative Approaches to Conceration of biodiersity, Bakı, 2016;

Akad. V.Y. Axundovun 95 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq konfrans, Bakı 2017; Rusiya Onkoloji Konqresi, Moskva, 2017, Rusiya Hematoloji Konqresi 2018, Beynəlxalq Elmi Konfranslar "Elm-Tibb" Fiziologiya İnstitutu, Minsk, 2017, 2018, 2019; Akademik V.C. Hacıyevin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfrans, Bakı, 2018; Akad.V. İ. Ulyaniçevin 120 illik yubileyinə həsr olunmuş Mikologiyaya simp., Bakı, 2018; Rusiya Biofiziklərinin VI Konqresi, Soçi, 2019; COVID 19 həsr olunmuş konf., Bakı, 2020; BFKM Sevastopol " Biol. fiziki və kimyanın aktual məsələləri" 2020; Konqres "Farmakol. Müasir prob." (90) ATU-nun 90 illik yubileyinə həsr edilmiş konqres, Bakı 2021, Konf. "Qarabağın bio müxtəlifliyi, torpaq və su ehtiyatları, keçmişi, bu günü və gələcək" Bakı, 2021.

**Nəşrlər.** Ümumilikdə müəllifin 85 elmi əsəri nəşr olunub, onlardan dissertasiyanın əsas nəticələri xarici və respublika elmi nəşrlərində 74 çap əsərilə təqdim olunub. Bunlardan 52-si dissertasiyanın mövzusu ilə bağlı Qərb jurnallarında və konfrans materiallarındadır, 20-si tezisdır.

**Dissertasiya işinin strukturu və həcmi.** Dissertasiya işinin mətni maşınla yazılmış 285 səhifədə təqdim olunub, 60 şəkil və 24 cədvəldən ibarətdir. Əsər giriş, əsərin ümumi xarakteristikası, ədəbiyyat icmalı, metodik hissə, nəticələr və müzakirələr, xülasə və 430 adda ədəbiyyatın biblioqrafik siyahısından ibarətdir. İş 1990-2018-ci illərdə AMEA Botanika İnstitutunun "Hüceyrə biofizikası" laboratoriyasında, qismən də 1991-1995-ci illərdə Rusiya Elmlər Akademiyasının Kimya Fizika İnstitutunun "Nuklein turşularının

fiziki-kimyəvi xassələri” laboratoriyasında və AMEA-nın Botanika İnstitutu ilə Belarus Milli Elmlər Akademiyasının Fiziologiya İnstitutu arasında elmi-texniki əməkdaşlıq haqqında saziş çərçivəsində və Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Elmin İnkişafı Fondunun maliyyə dəstəyi ilə (**Qrant No. EIF-BGM-3-BRTFR-2 + / 2017-12/15/3**) 2016 və 2017-ci illərdə BEA-nın Fiziologiya İnstitutunun “Hüceyrə texnologiyaları” laboratoriyasında aparılmışdır.

## **İŞİN ƏSAS MƏZMUNU ƏDƏBİYYATIN QISA XÜLASƏSİ**

### **Plazmatik membranların fundamental tədqiqatlarında US və makrolakton birləşmələrinin istifadəsi**

US tibb və biologiyada istifadəsinə maraq 20-ci əsrin 50-ci illərində yaranıb və bu US dalğalarından istifadə etməklə toxumalar haqqında məlumat əldə etmək imkanı ilə bağlıdır.

US tibbdə və biologiyada istifadəsi bioloji strukturların öyrənilməsində, onlar haqqında məlumat əldə etmək üçün ona təsiredici amil və tədqiq edici amil kimi təsir göstərməyə imkan verir. Bu qarşılıqlı təsirlər təkcə tədqiq olunan toxumanın xüsusiyyətlərindən deyil, həm də hüceyrə və toxumaların modifikasiyasına səbəb olan US sahəsinin xüsusiyyətlərindən asılıdır.

Biotibbi praktikada US terapeutik istifadəsinin müxtəlif aspektlərinin tədqiqinin təhlili göstərir ki, US dağıcı təsirinin əsas amilləri kavitasiya, akustik cərəyanlar, mikro axınlar, tərpənmə gərginliyi, radiasiya təzyiqi və hüceyrə lizisidir ki, bu da təbabətdə və tibbi-bioloji sənayedə istifadə olunan US cihazlarının iş rejimlərinin seçilməsində nəzərə alınmalıdır.

US səsləndirməsi prosesində təsirin effektivliyi tədqiq olunan obyektə parametrlərin (məsələn, temperatur, akustik təzyiq və s.) minimal dəyişikliklərlə xarakterizə olunur.

PA-nın hemolitik fəaliyyətinin öyrənilməsinə çox sayda işlər

həsr edilmişdir,<sup>8 9</sup> lakin PA və US-nin eritrosit hemolizinə birgə təsirinin kinetik xüsusiyyətləri əvvəllər öyrənilməmişdir. Bəzi PA-lar, o cümlədən amfoterisin B, nefrotoksikdir və hemolitik aktivliyə malikdir.<sup>10</sup> . Araşdırmanın ilkin mərhələlərində filipinin yalnız detergent xüsusiyyətlərə malik olduğu güman edilirdi. Sonradan bu antibiotikin kanal əmələ gətirən xüsusiyyətləri aşkar edilmişdir. Skaner elektron mikroskopiya üsulundan istifadə etməklə məlum olmuşdur ki, filipin yüksək konsentrasiyalarda membranla əlaqədə 25 nm diametrlə uyğun əmələ gəlməsinə səbəb olur.<sup>11</sup>

Hemolitik testlə filipinin və onun komponentlərinin hüceyrə (eritrositlər) və model (BLM) membranları ilə qarşılıqlı təsirinin "sterol hipotezi"nin təsdiqi alınmış və filipin komponentlərini onların effektivliyinin azaltılması ardıcılığı ilə yerləşdirilməsi mümkün olduğu göstərilmişdir: filipin II > filipin III ≥ filipin I > filipin IV, bu onların bioloji aktivliyini xarakterizə edən rəqəmə uyğundur. Eyni zamanda, PA arasında hüceyrə və lipid membranlarına münasibətdə ən aktiv olanlar levorin və filipindir.

Onkoloji xəstəlikləri ən ağır və müalicəsi çətin olan xəstəliklərə aid etmək olar. Üstəlik, hər hansı bir xəstəliyin gedişi qanın bu və ya digər formalaşmış hüceyrələrinin struktur-funksional xüsusiyyətlərinin dəyişməsi ilə, məsələn, hərəkətilik, deformasiya, aqreqasiya aktivliyi, özlülük (zülal və lipidlərin konsentrasiyası), qanın osmolyarlığı (qlükoza konsentrasiyası) kimi dəyişikliklərlə müşayiət olunur.

Onkoloji və kardioloji xəstələrdə eritrositlərin deformasiyasının azalması və qatılığın artması müşahidə olunur, bu da yəqin ki,

---

<sup>8</sup> Cybulska B., Gadomska I., Mazerski J. et al. N-Methyl-N-D-fructosyl amphotericin B methyl ester (MF-AME), a novel antifungal agent of low toxicity: monomer/micelle control over selective toxicity. *Acta Bioch. Pol.* 2000; 47 (1):121-31.

<sup>9</sup> Knophik – Skricka A., Klafaczycka A., Bielawski J. The effect of polyene antibiotic filipin on pig red blood cells. *Cell Mol Biol Lett* 2002; 7: Suppl: 200

<sup>10</sup> Султанова Г.Г., Самедова А.А., Касумов Х.М. Гемолиз эритроцитов при комбинированном действии ультразвуковых волн и полиеновых антибиотиков. *Ж. Антибиотики и химиотерапия*, 2008, 9 – 10, с. 9-13.

<sup>11</sup> Lopes Silvia C. et al. Filipin orientation revealed by linear dichroism. Implication for a model of action *Journal of the American Chemical Society*, 2004, V.: 126 Issue: 17 P.: 5396-5402.

qlikatlaşdırılmış hemoglobinin ( $Hb_{A1c}$ ) miqdarının artmasının nəticəsidir və kapilyarlarda qan dövranına maneə törədir, həmçinin oksigenin toxumalara diffuzion çatdırılması əmsalının azalmasına səbəb olur.<sup>12</sup>

Qırmızı qan hüceyrələrinin membranlarının vəziyyətini xarakterizə edən səciyyəvi üsullardan biri hemolizdir. Hemolizin növləri gedişatın xarakteri, lokalizasiyası və baş vermə mexanizmi ilə fərqlənir. Bu işdə istifadə olunan PA (Amphotericin B və Levorin) suda zəif həll olunur, bu da onların müalicəvi təsirini azaldır.

PA ən yüksək bioloji effektivliyi dimetil sulfoksidin (DMSO) məhlulunda müşahidə olunur.<sup>13</sup> DMSO hüceyrələri detergentlərin zərərli təsirlərindən qorumaq üçün geniş istifadə olunur.<sup>14,15</sup> Görünür ki, DMSO hidrofilik zülal aquoporin kanalları vasitəsilə plazma membranlarının lipid monoqatına inteqrasiya edə bilir, onların lipid və zülal komponentləri ilə qarşılıqlı əlaqədə olur və struktur xüsusiyyətlərini dəyişir.<sup>14,15,16</sup>

Son illərdə SQD metodu ürək cərrahiyyəsində ən çox istifadə edilən üsullardan biridir. Qanın SQD aparatında uzun müddət dövr etməsi onun formalaşmış hüceyrələrinin zədələnməsi və damardaxili

---

<sup>12</sup> Wilson P.W.F., Grandy S.M. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: part I. *Circulation*. 2003, 108: 1422-1425. DOI:10.1161/01.CIR.0000089505.34741.E5

<sup>13</sup> Yu Z., Quinn P. The modulation of membrane structure and stability by dimethyl sulphoxide (Review) *Mol. Membrane Biology*, 1998, v.15,p.59-68. DOI: 10.3109/ 09687689809027519 To link to this article: <https://doi.org/10.3109/09687689809027519>

<sup>14</sup> Линник Т.П., Мартынюк Н.И. Подходы к созданию криозащитных сред при криоконсервировании спермы птиц // Проблемы криобиологии. - 2010. Т.20, №2. - С.109-122. :[http://nbuv.gov.ua/UJRN/KrioBiol\\_2010\\_20\\_2\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/KrioBiol_2010_20_2_3),

<sup>15</sup> Dyubko T.S., Onishchenko E.V., Pivovarenko V.G. Influence of freezing and low molecular weight cryoprotectants on microsomal membrane structure: a study by multiparametric fluorescent probe // *J. Fluoresc.* – 2006. Vol.16. – P. 817–823. DOI: 10.1007/s10895-006-0089-5

<sup>16</sup> Корниенко Е. М. Исследование кинетики детергентного гемолиза эритроцитов, модифицированных ДМСО, 2012, Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. Криобиологія, Вып.15. с.171-176. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb\\_2012\\_1008\\_15\\_25](http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb_2012_1008_15_25)

hemolizin inkişafı ilə müşayiət olunur.<sup>17</sup>

Hüceyrələrin kavitasiya rejimində US sahəsində davranışı kimi, aortada və arteriyalarda qan yüksək sürətlə axır, sonra damarlarda azalaraq, kapilyarlarda minimuma çatır, kavitasiya rejimindən əvvələ yaxınlaşır.<sup>18</sup>

Bu ardıcılıqla qan axının təzyiqi, sürəti və damarın diametri azalır. Bu halda, qan axınında eritrositlərin davranışı onların mexaniki müqaviməti və deformasiya qabiliyyəti ilə müəyyən edilir. Aydınır ki, eritrositlərin fizioloji səviyyəyə yaxın orta qan axını sürətlərində formasını dəyişdirmək qabiliyyətinin qeyri-kafi olması, in vivo olaraq, əsasən damarlarda mikrodövretməsi və in vitro - oksigenatorda və filtrlərdə həyata keçirilir, SQD zamanı qırmızı qan hüceyrələrinin dağılmasına səbəb olur. US sahəsində hüceyrələrin mexaniki məhv edilməsi modeli təklif edilmişdi.

## **TƏDQIQATIN METOD VƏ MATERİALLARI**

İşdə tədqiqat obyektini kimi, donorların və nəzarətdə olan heyvanların qanından, həmçinin lifmolekulyozun inkişafidövründə ayrılmış eritrositlər, eritrosit kölgələri, assit şişlərinin klonogen hüceyrələri NKL, S-37, HeLa və bərkşiş S6 istifadə edilmişdir. Təsiredici amil kimi təsərrüfat fəaliyyətində və təbabətdə istifadə olunan preparatlardan: makrolakton birləşmələrindən - polien antibiotiklərdən, kimyaterapiyada istifadə olunan antikanserogen preparatlardan, antioksidantlardan, həmçinin US və ionlaşdırıcı şüalanma kimi fiziki amillərdən istifadə edilmişdir.

---

<sup>17</sup> Давыдова Е.В., Гордиенко О.И. Влияние температуры на проницаемость мембран эритроцитов для криопротекторов с различной степенью гидрофобности // Проблемы криобиологии. 2009. Т.19, №3. С. 261–272 [http://nbuv.gov.ua/UJRN/KrioBiol\\_2009\\_19\\_3\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/KrioBiol_2009_19_3_5).

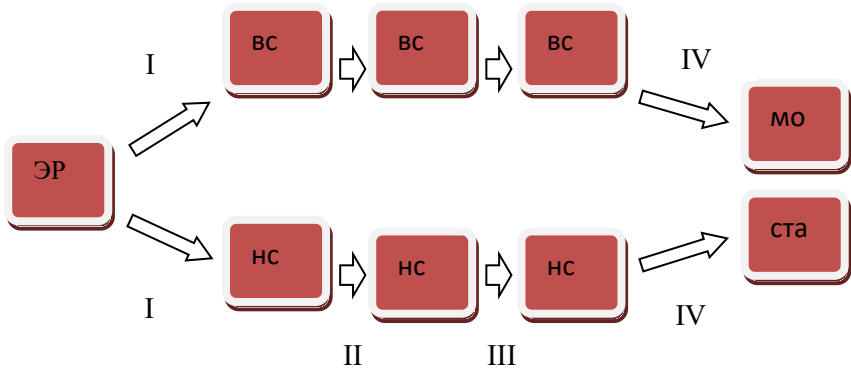
<sup>18</sup> Santa Lucia J., Hicks D., Hicks Jr The thermodynamics of DNA structural motifs. - Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct, 2004, 34, 415-440. DOI:10.1146/annurev.biophys.32.110601.141800

## 2.1. Eritrositlərin ayrılması və sonradan fosfolipid fraksiyasının ayrılması ilə onların kölgələrinin alınması metodikası.

Qan hüceyrələrinin xüsusi sıxlığının fərqiə əsaslanan qan hüceyrələrinin bölünməsinin qravitasiyası üsulları daha çox yayılmışdır. Donor qanının kütləsindən həcminə görə fərqlənən qan hüceyrələrinin fraksiyalarını (eritrositlər> neytrofilər və eozinofilər> limfositlər və monositlər> trombositlər) almaq mümkündür. Eritrositlərsıxlıq gradientində ardıcıl sentrifuqa üsulu ilə bir neçə mərhələdə əldə edilir.

Eritrositlər sitrat və ya heparin (0,5 ml sitrat + 2,5 ml qan) əlavə edilməklə 3 ml qandan çökdürülür və izotonik 0,9% NaCl ilə iki dəfə plazmada yuyulur. Sentrifuqasiya 6000 dövr/dəq. 10 dəqiqə (3 dəfə) aparılır. Yuyulmuş hüceyrələr 8 ml fizioloji məhlulda saxlanılır. US hemolizinin tədqiqində eritrositlərin suspenziyası 0,5 ml + 23,5 ml nisbətində fizioloji məhlulla (50 dəfə) qarışdırılır. Tədqiq olunan suspenziyada hüceyrə konsentrasiyası  $30 \times 10^6$  kl / ml təşkil etmişdir.

2.2. Ardıcıl sentrifuqa üsulları ilə sıxlıq qradiyentində eritrositlərin ayrılması. Eritrosit kütləsini gənc və yaşlı eritrositlərin yaş fraksiyalarına ayırmaq üçün sıxlıq qradiyentində eritrositlərin müxtəlif fraksiyalarını əldə etmək metodu istifadə edilmişdir.



Şəkil 1. Eritrocitlərin sıxlıq qradiyentində yaş qruplarına bölünməsinin sxemi

Nəticədə eritrositlərin ilkin ümumi kütləsindən 10-12% yüksək müqavimətli eritrositlərdən ibarət fraksiyalar - retikulositlər, yəni ən davamlı gənc eritrositlər alınır.

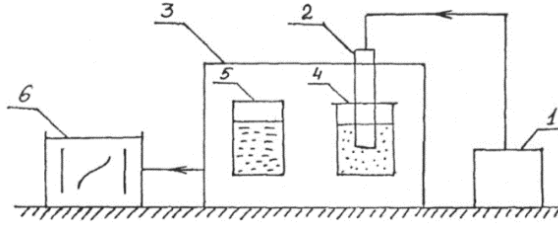
### **2.3. Osmotik və turşu hemolizlə eritrositlərin davamlılığının müəyyən edilməsi.**

*Eritrositlərin osmotik hemolizinin aparılması.* Hemoliz faizini müəyyən etmək üçün 2 ml hipoosmotik natrium xlorid məhluluna 0,4 ml 5% eritrosit suspenziyası əlavə edilir. Hər bir nümunə üçün eritrosit hemolizi 0,3%, 0,4% və 0,5% NaCl məhlullarında qiymətləndirilmişdir. Sonra suspenziya 5 dəqiqə 3000 dövr/dəq. sentrifuqa edilir və supernatantın optik sıxlığını T92 + spektrofotometrində 535 nm hemoglobinin udulma dalğa uzunluğunda ölçülür. Alınmış hemoliz əyriələrindən hemoliz edilmiş eritrositlərin faizi hesablanır. Hüceyrə suspenziyasının optik sıxlığında (hüceyrə həcmi) dəyişiklik FEK fotoelektrik kalorimetrindən istifadə etməklə qırmızı işıqlı filtrlə də qeydə alınır. Nəticələr çıxış siqnalıqeyd edilməklə təsbit edilirdi. Suspenziyanın optik sıxlığı  $D = I_0 / I$  düsturundan istifadə edilərək keçiricilik həcminə (%) görə hesablanırdı.

### **2.4. Eritrosit membranlarının mexaniki xüsusiyyətlərini xarakterizə etmək üçün təklif olunan US hemolizinin kinetik üsulu.**

Təklif olunan metod US mexaniki və fiziki amillərinin təsiri altında eritrosit membranının pozulmasının spektrofotometrik qiymətləndirilməsi prinsipinə əsaslanır. Eritrositlərin davamlılığını sabit temperatur  $0,1 - 1,0 \text{ Vt} / \text{sm}^2$  intensivlik diapazonunda 0,88 Mhc tezliyində davamlı US təsiri altında qırmızı qan hüceyrələrinin hemoliz prosesi tərəfimizdən hazırlanmış fotoelektrik avtomatik qeydiyyat metodu əsasında öyrənilmişdir.





**Şəkil 2.** Eritrositlərin kinetik ultrasəs hemolizinin aparılması üçün qurğu aşağıdakılardan ibarətdir: 1-US dalğalarının terapevtik generatoru T-5, 2-şüa ötürücüsü, 3-fotokalorimetr, 4 və 5- nümunələri olan kvarts kyuvetlər, 6-potentsiometr.

Müəyyən edilmişdir ki, US eritrositlərə təsir rejimində əsasən mexaniki amillər təsir göstərir, yəni eritrositlərin US qarşı davamlılığının əldə edilən göstəriciləri onların mexaniki davamlılığını xarakterizə edir. US sahəsinin bioloji membranlara davamlı təsiri altında bir sıra dərman vasitələrinin ən optimal konsentrasiyası və terapevtik təsir rejimləri (intensivlik, tezlik və vaxt) müəyyən edilib, membranın gizli struktur qüsurları aşkarlanıb. US sahəsində hüceyrələrin davranışının öyrənilməsi US dalğalarının komponentlərinin tədqiq olunan obyektlərə təsirinin mümkün mexanizmlərini təhlil etməyə və səsləndirmənin fiziki-terapevtik rejimində US təsir dairəsində hüceyrələrin davranışının fiziki modelini təqdim etməyə imkan verdi.

**2.5. Makrolakton birləşmələrinin və antioksidantların bioloji aktivliyinin təyini üsulu.** PA əsas həlledicisi dimetil sulfoksiddir (DMSO). PA-nın bioloji fəaliyyəti və iş mexanizmləri ikiqatlı lipid membranların (İLM) keçiriciliyinin öyrənilməsi üsulu ilə müəyyən edilir.

İstifadə olunan birləşmələrin bioloji aktivliyi onların hemolitik aktivliyini aşağıdakı ardıcılıqla müəyyən edərək tədqiq edilmişdir:

1. *Eritrositlərin alınması* 2.1. üsuluna əsasən aparılmışdır. Tədqiqata hazırlaşmaq üçün əldə edilən eritrosit kütləsini həcmcə 5% suspenziya alınana qədər pH 7,4-də 0,15 M natrium xlorid və 0,01 M natrium fosfat bufer məhlulu olan 0,9% NaCl məhlulu ilə qarışdırırlar.

2. *Eritrositlərin preparatlarla inkubasiyası.* 5 ml 5% eritrosit suspenziyasına preparatları əlavə edərək qapalı borularda 37 ° C-də inkubasiya edilir. Yoxlama məhlulu kimi bərabər həcmdə fizioloji məhluldan istifadə edilir.

### **3. PA-nın hemolitik aktivliyi iki yolla müəyyən edilir:**

*I üsul:* Əsas mühit kimi tərkibində 150 mM NaCl olan 5 mM tris HCL bufer, pH 7.5 istifadə edilir. Seçilən eritrositlər üç dəfə yuyulur və hematokrit 8000 dövr/dəq. 6 dəqiqə sentrifuqa edilərək müəyyən edilir. Eritrositlərin 2% suspenziyasının PA ilə müəyyən müddətdə inkubasiyasından sonra onlar 5000 dövr/dəq.5 dəqiqə sentrifuqa edilir. Optik udma spektrofotometrə  $\lambda = 540$  nm-də təyin olunur.

*II üsul:* Eritrositlərin suspenziyasının kinetik üsulda olduğu kimi eyni qarışıqda səsləndirilməsini şüa ötürücüsü kimi sahəsi 4 sm<sup>2</sup> olan bir piezoelektrik kvarts başlığından istifadə edərək ara mühitdə (distillə edilmiş su) həyata keçirilirdi (şək. 2.1 b). Başlığa plastik silindr qoyulurdu, bunun üzərinə eritrositlərin tədqiq edilən suspenziyası olan qabyerləşdirilirdi.

Səsləndirmədən sonra nümunələr 6000 dövr/dəq. 10 dəqiqə sentrifuqa edilir və çöküntü üstü mayenin hemoglobinin konsentrasiyası isə 540 nm dalğa uzunluğunda optik sıxlığı ölçməklə müəyyən edilir.

### **2.6. Eritrosit membranlarının AXE aktivliyinin təyini.**

Membranla əlaqəli AXE aktivliyi potensiometrlik üsulla müəyyən edilir: 2,5 mm ölçülü kyuvetdə ilkin konsentrasiyada olan asetilkolin xlorid (AXCl) substrat kimi xidmət etmişdir. Fermentativ hidrolizin kinetikasını öyrənmək üçün tərkibində 2,5 mm, Tris-HCl, eritrositlərin suspenziyası ( $5-8 \times 10^4$  h/ml), həcminə görə 2%-dən çox olmayan etanol və ya MAS spirt məhlulu olan 0,9% NaCl məhlulundan ibarət inkubasiya qarışığından istifadə edilir. Bu qarışığın 30 dəqiqəlik inkubasiyasından sonra AXCl-in daxil edilməsi ilə reaksiyanı başlayırlar. Ölçmələr 37 ° C-də aparılır.

AX-nin fermentativ hidrolizi zamanı inkubasiya edilmiş qarışığın pH-nın dəyişməsi nəticəsində alınan kinetik əyriyədən preparatın təsiri altında nisbi aktivliyin (A) dəyişməsi (kinetik əyrinin yamacına uyğun) fermentin 50% inaktivasiyasına səbəb olduğu (CA<sub>50</sub>) hesablanmışdır.

## **2.7. *in vitro* şiş hüceyrələrinin proliferasiyasının və maddələr mübadiləsinin (MTT) qiymətləndirilməsi metodu.**

PA-nın HeLa və S6 şiş hüceyrələrinin böyüməsi və metabolizminə təsirini qiymətləndirmək üçün levorin və onun törəmələrindən, yəni metilləşdirilmiş levorin, butilləşdirilmiş levorin, integral levorin və amfoterisin B-dən istifadə edilmişdir.

Bütün antibiotiklər, o cümlədən levorin A<sub>2</sub> törəmələri, 10 mq-a qədər 1 ml DMSO həll olunur, lakin ən təsirli konsentrasiyalar 0,1-1% təşkil edir.

1) Təqdim olunan antibiotiklərin son konsentrasiyası 2 mq / ml-dir. 96 quyulu plənşetin quyularında hər biri üçün konsentrasiya müvafiq olaraq 20 və 40 mq olmuşdur.

2) *Hüceyrə kulturasının hazırlanması.* HeLa (insan uşaqlıq boynu xərçəngi) və C6 (siçovul gliomasi) hüceyrə xətlərinin hüceyrələri 10% ECT (Sigma, ABŞ) ilə böyümə mühiti DMEM(Sigma, ABŞ) üzərində becərilir.

HeLa (insan uşaqlıq boynu xərçəngi) və C6 (siçovul glioma) hüceyrə xətlərinin hüceyrələri 10% ECT ilə DMEM böyümə mühitində yetişir.

*Sitotoksikliyin MTT testi ilə təyini.* Eksperimental tədqiqatlarda MTT testindən istifadə edilmişdir. Formazan məhluluna DMSO istifadə edərək köçürülür. Nümunələrin sonrakı fotometriyası 96 quyu boşqablarda ferment immunoferment analizatorunda aparılmışdır ki, bu da nəzarətlə əlaqədar məhlulun optik sıxlığının dəyişməsinə canlı hüceyrələrin sayının dəyişməsi ilə dəqiq müqayisə etməyə imkan verir, və polien antibiotiklərin səbəb olduğu spesifik hüceyrə dağılmasını qiymətləndirmək üçün sitotoksik tədqiqatlarda aparılır. Alınan formazan məhlulunun optik sıxlığı İFA ilə  $\lambda = 505$  nm-də (Chem-Well, ABŞ) ölçülürdü. PA ilə işlənmiş hüceyrələri olan quyularda rəng intensivliyi hüceyrə 100% həyat qabiliyyətliliyi kimi qəbul edilmişdir.

**2.8. Nəticələrin statistik hesablanması.** Statistika 6.0 proqramında orta arifmetik və standart xətanın hesablanması ilə aparılmışdır. Qruplar arasında fərqlərin əhəmiyyəti Stüdentin t-meyarı ilə qiymətləndirilmişdir. Fərqlər  $p < 0,05$ -də düzgün hesab edilirdi.

## US TƏSİR DAİRƏSİNDƏ ERİTROSİTLƏRİN MEMBRAN XÜSUSİYYƏTLƏRİNİN TƏHLİLİ, NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ

### 3.1 US hemolizinin kinetik metodundan istifadə edərək hüceyrə membranlarının vəziyyətinin təhlili üçün müxtəlif hemolitik amillərin təsir mexanizmlərinin müqayisəsi.

Patologiyada qırmızı qan hüceyrələrinə zərər verən amillərin meydana gəlməsinin səbəblərindən biri qan plazmasının osmomolyarlığındakı dəyişiklikdir. Endogen intoksikasiya eritrosit membranlarının keçiriciliyinin və sorbsiya qabiliyyətinin dəyişməsi ilə xarakterizə olunur. Eyni zamanda, müxtəlif reologiyalı hüceyrələrin müqavimətində fərqlər aşkar edilmişdir.<sup>19</sup>

Eritrositlərin osmotik və kimyəvi müqaviməti turşu hemolizinin ümumi qəbul edilmiş üsulu ilə müəyyən edilir. Eritrosit lizisinin bəzi növlərinin təhlili zamanı onların mexanizmlərində fərqlər aşkar olunmuşdur. Turşu hemolizini çoxmərhələli proses kimi təsvir edirik, burada turşu mühitlə təmasda inteqral membranın və membrana yaxın zülalların konformativ dəyişiklikləri müşahidə olunur. Daha sonra, hemoglobinin denaturasiyası baş verir, bu da membranın zülal-lipid, lipid-lipid qarşılıqlı təsirinin pozulmasına səbəb olur. Osmotik hemoliz mexanizmi, hemoglobinin hüceyrəni əhatə edən mühitə çıxması ilə hüceyrələrin formasının dəyişməsinə və deformasiyasına səbəb olan bir mərhələli proses kimi qəbul edilir. Əks halda, hüceyrəni əhatə edən məhlulun onun daxilinə daşınması konsentrasiya qradientinə uyğun olaraq həyata keçirilir və hüceyrənin məhv olması prosesindən əvvəl baş verir.

US hemolizinin məlumatları ilə fərqlər, görünür, bir tərəfdən osmotik və turşu müqaviməti, digər tərəfdən isə US-ə qarşı müqavimət, təsir edən amillərin müxtəlif təbiəti ilə əlaqədar ola bilər. Mexaniki qüvvələrin eritrositlərə təsiri kəsmə kifayət qədər yüksək tərənməgərginliyində ( $101 \text{ din} / \text{s}^2$ ) baş verir, bu zaman müxtəlif yaş

---

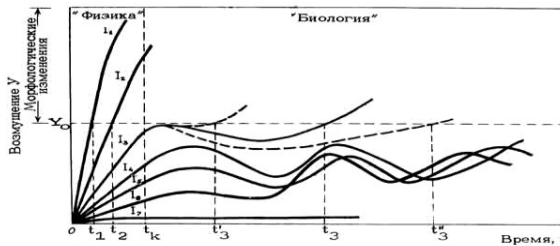
<sup>19</sup> Черницкий Е. А., Сенькович О. А., Розин В. В. Зависимость параметров гемолиза от концентрации эритроцитов от концентрации Na-додецилсульфата: везикулярно-конкурентный гемолиз // Биологическая мембрана. – 2000. – Т.17, №5. – С. 503–508.

qruplarında eritrosit membranlarının xüsusiyyətlərindəki fərqlər tarazlanır.

### 3.2. Eritrositlərə optimal təsir rejiminin müəyyən edilməsi ilə US-in hüceyrə membranlarına təsir mexanizmlərinin təhlili.

Bir sıra müəlliflər<sup>20</sup> göstəriblər ki, müəyyən şəraitdə US şüalarının təsiri US dalğalarının yayıldığı hüceyrə və toxumaların və orqanların modifikasiyasına səbəb ola bilər.

Məlumatlara görə,<sup>20, 21</sup> US təsirindəqiq müəyyən edilmiş həddinin aşılması hüceyrə lizisinə gətirib çıxarır.



**Şəkil 3.** US təsir dairəsində olan bioloji obyektlərdə US təsir intensivliyi və vaxtından proseslərin gedişatının qarşılıqlı asılılığı.

Məlum olub ki, xarici amillərin təsirindən eritrositlərin mexaniki xassələri dəyişir. Bu parametrlərin eritrositlərin öz xüsusiyyətlərindən (yaş, forma, reologiya), səsləndirmə şərtlərindən, təsir faktorundan və orqanizmdə patologiyanın mövcudluğundan asılılığı əldə edilmişdir.<sup>21</sup>

Beləliklə, ehtimal etmək olar ki, bioloji hüceyrələrin US vasitəsilə morfoloji və funksional zədələnməsi mexanizmlərinin əsasında mexaniki amillər – güc dalğaları, mikro axınlar və akustik cərəyanlar dayanır, bunu tibbi məqsədlər və mikrobioloji sənayedə

<sup>20</sup> Margulis M. A., Margulis I.M. Regarding of mechanism of biological action of ionizing radiation (in comparison with ultrasonic caitation). J. of Physical Chemistry, 2005 , v. 79, №6, pp. 1142-1151.

<sup>21</sup> Ter Haar G. Ultrasound bioeffects and safety. Proc Inst Mechanical Eng H 2010; 224, 363–373 /DOI: 10.1243/09544119JEIM613

səmərəli istifadəsi üçün bilmək vacibdir.<sup>22</sup>

## **KİMYƏVİ QURULUŞU MƏLUM OLAN MAKROLAKTON BİRLƏŞMƏLƏRİNİN HÜCEYRƏ VƏ LİPID MEMBRANLARININ BƏZİ XÜSUSİYYƏTLƏRİNƏ TƏSİRİ**

### **4.1. Amfoterisin B və onun törəmələrinin təsiri altında hemolitik prosesin modifikasiyası.**

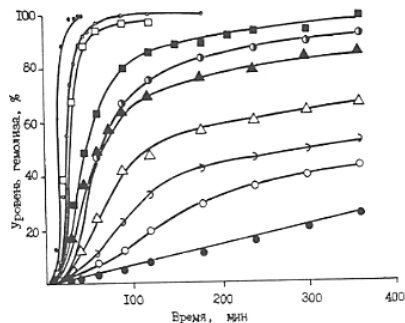
Bu bölmə bir sıra PA-nın hemolitik xüsusiyyətlərinin öyrənilməsinə həsr edilmişdir. Məməlilərin qırmızı qan hüceyrələri və onların membranları membran aktiv birləşmələrin bioloji təsirinin öyrənilməsində klassik hüceyrə modeli kimi qəbul olunur, çünki onlarda baş verən metabolik proseslər çox zəifdir və membranların xüsusiyyətləri kifayət qədər yaxşı öyrənilmişdir. PA-lar ionlar və üzvi birləşmələr üçün hüceyrə və lipid membranlarının keçiriciliyini seçici şəkildə artıran membran aktiv birləşmələr sinfinə aiddir. Bu parametrlərin eritrositlərin öz xüsusiyyətlərindən (yaş, forma, reologiya), səsləndirmə şərtlərindən, təsir faktorundan və orqanizmdə patologiyanın mövcudluğundan asılılığı əldə edilmişdir. 21, Məlum olub ki, xarici amillərin eritrositlərə təsiri altında onların stromasının mexaniki xassələri dəyişir. Bu parametrlərin eritrositlərin öz xüsusiyyətlərindən (yaş, forma, reologiya), səsləndirmə şərtlərindən, təsir faktorundan və orqanizmdə patologiyanın mövcudluğundan asılılığı əldə edilmişdir.<sup>21,22</sup>

Bir sıra PA polien antibiotiklərinin -amfoterisin B, nistatin, mikoheptin və levorinin hemolitik xüsusiyyətlərinin tədqiqi nəticəsində onların hüceyrə və ikiqatlı lipid membranlarının (BLM) ionlar və üzvi birləşmələr üçün, molekulyar ölçüdə steril tərkibli kanalların əmələ gəlməsi ilə keçiriciliyini seçmə artırdığı göstərilmişdir..<sup>2324</sup>

---

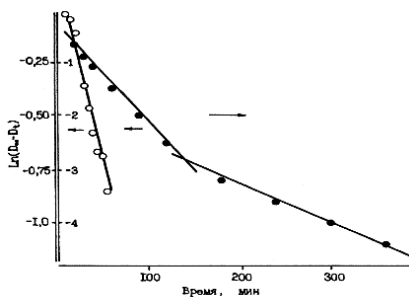
<sup>22</sup> Г.Г. Султанова, Х.М. Касумов. Физико-химические свойства мембран эритроцитов при взаимодействии с полиеновыми антибиотиками в поле действия ультразвуковых волн. Ж.Биофизика, т. 66, №2, с.302-311 DOI: 10.31857/S0006302921020113

<sup>23</sup> Kasumov Kh., Bolard J. Transient permeability induced by cationic derivatives of amphotericin B in lipid membranes. Pol. J. Chem. 2004, 78, 1057-1065.



**Şəkil 4.** Amfoterisin B-nin (mkM) müxtəlif konsentrasiyalarının təsiri altında eritrosit lizisinin kinetikasi, burada: ● - 1,5 mkM; ○ - 2.0 mkM; ◐ - 2.5 mkM; ◑ - 3.0; ▲ – 4.0 mkM; ◼ - 6.0 mkM; ■ – 8.0 mkM; ◻ – 10.0 mkM; ◽ - 14.0; ◾ – 20.0 mkM;

Hb çıxışının kinetik əyriləri S şəkillidir. Osmotik, termal və turşu hemoliz üçün faiz-hemoliz əyriləri, eləcə də fotohemoliz əyriləri oxşar formaya malikdir. Bəzi müəlliflər 10-90% diapazonunda parçalanmış eritrositlərin sayı və hemoliz vaxtı arasında xətti əlaqəni göstərmişlər.



**Şəkil 5.** Hemolizdə amfoterisin tərəfindən əmələ gələn hemolizin kinetikasi, burada absis oxu boyunca hemoliz vaxtı min ilə; Ordinat oxu boyunca – antibiotikin müxtəlif konsentrasiyalarında optik sıxlığın LN dəyəri (am–1–3 mikron; \* –2–14 mikron).

<sup>24</sup> Garcia-Chaumont C., Seksek O., Jolles B., Bolard J. A cationic derivative of amphotericin B as a novel delivery system for antisense oligonucleotides. - Antisense Nucleic Acid Drug Dev 2000 b. 10,3, 177-184.doi: 10.1089/oli.1.2000.10.177.

Şəkil 5-də amfoterisin B-nin litik təsirinin öyrənilməsinin nəticələrini göstərilir.

Şəkil 5-dən görünür ki, hemoliz səviyyəsinin böyümə mərhələsi yarı arifmetik koordinatlarda iki prosesin Cəmi ilə təsvir olunur və kiçik və Böyük AMV konsentrasiyalarında iki seqmentlə əmələ gəlir.  $J=0.2-1/0$  Vt/sm 2-də apardığımız təcrübələr də əyrinin düzxətli hissəsinin 10-70% aralığında olduğunu təsdiqlədi ki, bu da müxtəlif intensivliklərin ultrasəs təsirinin xüsusiyyətləri ilə əlaqəli görünür

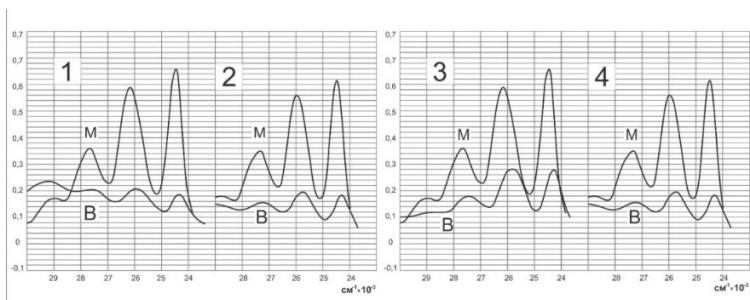
$J = 0,2-1/0$  Vt/sm<sup>2</sup>-də apardığımız təcrübələr də 10-70% diapazonunda əyrinin düz hissəsinin mövcudluğunu təsdiqlədi ki, bu da yəqin ki, müxtəlif intensivliklərdə US təsirinin spesifikliyi ilə əlaqəlidir.

Kimyəvi təbiətinə görə PA-lar makrolid antibiotiklər qrupuna aiddir. Əncirdə. Şəkil 6-da amfoterisin B və levorinin udulma spektrləri göstərilmişdir ki, bunlar molekulun xromofor hissəsində birləşmiş qoşa bağların olması ilə bağlı UV bölgəsində üç əsas maksimum ilə xarakterizə olunur. Aparılan tədqiqatların təhlili göstərdi ki, antibiotiklərin bioloji aktivliyi birbaşa molekulun kimyəvi quruluşundan asılıdır. Funksional amin və karboksil qrupları tərəfindən kimyəvi modifikasiya üçün antibiotik molekulunun olması klinikada məqsədyönlü istifadə üçün təkmilləşdirilmiş fiziki-kimyəvi xassələrə malik yeni dərman preparatlarının alınmasına şərait yaradır. Ədəbiyyat məlumatlarının təhlili göstərir ki, PA-nın bioloji aktivliyi antibiotik və fosfolipidlərin molekullararası qarşılıqlı təsirindən, aralarında hidrogen bağının yaranmasından asılıdır. Bəzi hallarda belə bağlar sterollar olmadıqda belə membranın kənarında əmələ gəlir. Qeyd olunub ki, PA-nın patogen göbələk hüceyrələrinə münasibətdə yüksək aktivliyinə baxmayaraq, onlar insan orqanizmi üçün müəyyən toksiklik ilə xarakterizə olunur, antibiotiklərin iştirakı ilə hemolitik aktivliyin dəyişməsi ilə müəyyən edilir. Bu proseslərdə əsas rolu polienlərin membranların lipid komponenti ilə qarşılıqlı təsiri oynayır. PA-nın yüksək konsentrasiyası membranların məhvinə, aşağı konsentrasiyası isə membranlarda struktur dəyişikliklərinə səbəb olur. AMP-nin suda aşağı həll olması onun müalicəvi təsirini azaldır. Yoxlama sınaqları göstərdi ki, US-in



intensivliyinin  $1 \text{ Vt} / \text{sm}^2$ -ə qədər artması ilə hemoliz əyrisinin düz hissəsi əhəmiyyətli dərəcədə artır (5-95%).

PA-lar kimyəvi təbiətinə görə makrolid antibiotiklər qrupuna aiddir.<sup>23,2526</sup>



**Şəkil 6.** Əsas amfoterisin B (1) və onun alkil törəmələrinin UV spektrləri: metil - (2), etil - (3), propil - (4)  $3 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  konsentrasiyasında metanolda (M) və suda (B).

Şək. 6-da amfoterisin B və levorinin udma spektrləri göstərilir, molekulun xromofor hissəsində birləşmiş ikiqat bağların olması ilə əlaqəli UV bölgəsində üç əsas maksimum ilə xarakterizə olunur. Aparılan tədqiqatların təhlili göstərdi ki, antibiotiklərin bioloji aktivliyi molekulun kimyəvi quruluşundan birbaşa asılıdır. Funksional amin və karboksil qrupları tərəfindən kimyəvi modifikasiya üçün antibiotik molekulunun olması klinikada məqsədyönlü istifadə üçün təkmilləşdirilmiş fiziki-kimyəvi xassələrə malik yeni dərman preparatlarının alınmasına şərait yaradır.

Bir çox üzvi birləşmələr DMSO-da asanlıqla həll olunur, bu da onun farmakologiya, molekulyar biologiya və tibbdə istifadəsinə imkan verir.<sup>27, 28</sup> AmF kanalının sterol və antibiotik molekuları

<sup>25</sup>Cotero, B. V., S. Rebolledo-Antu'nez, and I. Ortega-Blake. . On the role of sterol in the formation of the amphotericin B channel. *Biochim. Biophys. Acta.*1998, 1375:43–51. DOI: [10.1016/s0005-2736\(98\)00134-5](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(98)00134-5)

<sup>26</sup>Cybulska B., Gadomska I., Mazerski J.et.al. N-Methyl-N-D-fructosyl amphotericin B methyl ester (MF-AME), a novel antifungal agent of low toxicity: monomer/micelle control over selective toxicity.*Acta Bioch. Pol.* 2000; 47(1):121-31.

<sup>27</sup> Yu Z., Quinn P. The modulation of membrane structure and stability by dimethyl sulphoxide (Review) *Mol. Membrane Biology*, 1998, v.15,p.59-68.DOI:

tərəfindən 1: 1 nisbətində (amfoterisin B-də, 8: 8 nisbətində) əmələ gəldiyi də məlumdur. Müxtəlif PA üçün stehiometrik əmsallar 3-17 aralığında dəyişir.

PA-nın yüksək konsentrasiyası membranların məhvinə, aşağı konsentrasiyaisə struktur dəyişikliklərinə səbəb olur.<sup>29</sup> Bəzi müəlliflər amfoterisin B - MS-8209 törəməsini aşağı toksikliyə görə irinli infeksiyaların müalicəsi üçüntövsiyə edirlər.<sup>30</sup> Eyni zamanda, amfoterisin B-nin yeni formalarının yaradılmasına baxmayaraq, sistemli göbələk infeksiyalarına qarşı effektiv təsiri onlardan üstündür. Hal-hazırda PA mantar infeksiyalarına qarşı mübarizədə ən təsirli birləşmələr olaraq qalır.

#### **4.2. Strukturuna görə amfoterisin B-filipin, levorin və onun törəmələrinə oxşar PA-ların hemolitik aktivliyinin təyini**

PA-nın izotonik mühidə eritrositləri hemoliz etmək qabiliyyəti tədqiq edilmişdir. Göstərilmişdir ki, amfoterisin B və levorin, eləcə də onların törəmələri – metafosin, etamfosin, karboamfosin, levoridon, izolevoridon və karbolevorin eritrositlərlə suspenziyada inkubasiya edildikdə, izotonik mühidə  $10^{-5}$ - $10^{-4}$  M konsentrasiyada hemolitik aktivlik nümayiş etdirir.

---

10.3109/09687689809027519 To link to this article: <https://doi.org/10.3109/09687689809027519>

<sup>28</sup>Verheyden P., Franco W., Pepermans H., Vanbinst G. Conformational study of a somatostatin analog in DMSO/water by 2D NMR. Biopolym,1990, v.30, p.855-860. DOI: 10.1002/bip.360300720

<sup>29</sup>Konopka K., Guo L.S., Dugunes N. Anti-HIV activity of amphotericine B – cholesteryl sulfate colloidal dispersion in vitro. Antiviral Res. 1999, 42:197-209.

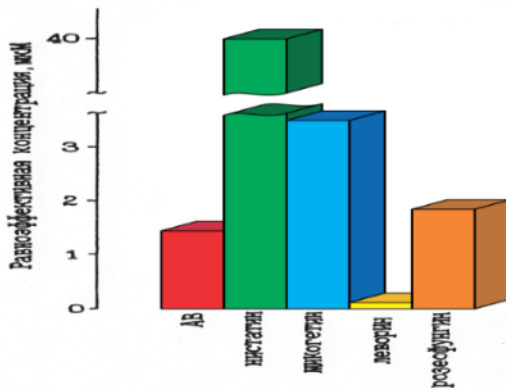
<sup>30</sup>Beringue V., Adjou K.,T., Lamoury F.et al. 2000 Opposite effects of dextran sulfate 500, the polyene antibiotic MS-8209, and Congo red accumulation of the protease – resistant isoform of PrP in the spleens of mice inoculated intraperitoneally with scrapie agent.J.Virol., 74,;5432-5440. m.org/ DOI: 10.1128/jvi.74.12.5432-5440.2000

**Müxtəlif PA-nin lipid membranlarda yaranan kation-anion  
selektivliyi**

№	Madə	V <sub>m</sub> , mV	T, мин
1	Amfotericin B	-20,4±1.8	0.10±0.04
2	Metamfocin	-20.6 ± 0.8	0.09±0.02
3	Etamfocin	-22.3 ± 2.0	0.06±0.04
4	Propamfocin	-21.4 ± 1.4	0.08±0.03
5	Butamfocin	-23.2 ± 0.3	0.04±0.01
6	Karboamfocin	-21.2 ± 0.6	0.08±0.01
7	Nistasin	-18.2 ± 1.3	0.14 ± 0.02
8	Mikoheptin	-12.6 ± 0.8	0.25 ± 0.02
9	Rozeofunqin	-16.2 ± 0.5	0.18 ± 0.01
10	Levorin	23.7 ± 0.6	0.97 ± 0.01
11	Metlevorin	23.3±1.2	0.96 ± 0.02
12	Butlevorin	20 ± 1.0	0.9 ± 0.01
13	Karbolevorin	23.8 ± 0.4	0.97 ± 0.01
14	Levoridon	24.7±0.6	0.99 ± 0.01
15	İzolevoridon	25.5± 0.5	1.02 ± 0.01

PA-nın membranla qarşılıqlı təsirinin mühüm xüsusiyyətlərindən biri onların əmələ gətirdiyi məsamələrin ölçüsü, yəni kanal radiusu, kation-anion seçiciliyidir. Amfoterisin və onun alkil törəmələrinin lipid membranlarında anion-selektiv ion kanalları əmələ gətirdiyi göstərilmişdir. Kanalların kation-anion seçiciliyinin öyrənilməsi və bu kanalların parametrlərinin keçiricilik, gərginlik (V<sub>m</sub>) və fiksasiya müddəti (T) baxımından müqayisəsi yolu ilə PA-nın lipid membranlara təsirinin müqayisəsinin nəticələri Cədvəl 1-də verilmişdir. Cədvəl 1 göstərir ki, əvəzedicinin alkil zəncirinin böyüməsi ilə polienlə induksiya olunan kanalların anion selektivliyinin artması müşahidə olunur və levorin və kation-selektiv kanallar əmələ gətirən törəmələrdən əlavə, bütün tədqiq olunan dərmanlar anion- BLM-də selektiv ion kanalları. Kimyəvi quruluşuna görə AMP-yə oxşar olan nistatin, mikoheptin, levorin və filipin kimi bəzi PA-ların hemolitik

fəaliyyətinin öyrənilməsi maraqlıdır. Filippin neytral polien kimi digər PA-lardan fərqlidir. Molekullarının strukturundan asılı olaraq Pa-nın təsirinə effektivliyini səciyyələndirərək qeyd etmək olar ki, mikoheptin AMP kimi heptaendir, levorin də heptaen qrupuna aiddir, lakin öz növbəsində o, aromatik makrolidlər qrupu və tərkibində  $\pi$ -aminofenil radikalı var. Nistatin, AMP-dən fərqli olaraq, tetraendir, çünki birləşmiş ikiqat bağlar zəncirində fasilə var. Roseofungin pentaendir, yəni molekulun strukturunda beş birləşdirilmiş ikiqat bağ var. Tədqiq olunan birləşmələrin nisbi effektivliyini müqayisə etmək üçün 50% eritrosit lizisinə səbəb olan hemolitiklərin eyni dərəcədə effektiv konsentrasiyaları tədqiq edilmişdir.



**Şəkil 7.** Bəzi PA-ın bərabər effektiv konsentrasiyalarının hemolitik fəaliyyətinin müqayisəsi.

Lakin eritrositlərin DMSO ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>SO təmiz məhlulu ilə izotonik mühitdə 0,1% -10% konsentrasiyada, həmçinin propamfosin və butamfosinlə emalı hemolizə səbəb olmur. PA-nın hemolitik fəaliyyətindəki fərqlərin əsasında onların yaratdığı kanalların xüsusiyyətləri, həll olma qabiliyyəti, membran səthinə bağlanma qabiliyyəti və s. dayanır.

PA-nın membranla qarşılıqlı təsirinə mühüm xüsusiyyətlərindən biri onların əmələ gətirdiyi məsamələrin ölçüsü, yəni kanalın radiusu, kation-anion seçiciliyidir. Göstərilmişdir ki, amfoterisin və

onun alkil törəmələri lipid membranlarında anion-selektiv ion kanalları əmələ gətirir.<sup>31</sup> Tədqiq olunan birləşmələrin effektivliyinin müqayisəsi prosesində eritrositlərin 50% lizisinə səbəb olan hemolitiklərin eyni dərəcədə effektiv konsentrasiyaları tədqiq edilmişdir.

Şəkil 7-dən görüldüyü kimi, ən təsirli hemolitik levorindir, çünki eritrositlərlə inkubasiya zamanı preparatın ən az konsentrasiyasında lizis müşahidə olunur.

Bəzi müəlliflərin fikrincə, PA-nın litik təsirinin əsasını təşkil edən ən çox ehtimal olunan mexanizm kolloid-osmotik mexanizmdir ki, bu da lizisin hüceyrə membranında ion axınının disbalansın nəticəsi olduğunu göstərir. Membranlarda peroksid proseslərinin inkişafı membranları osmotik şoka daha həssas edir, çünki PA-induksiya edilmiş hemolizin hər iki təklif olunan mexanizmi (kolloid-osmotik və kimyəvi deqradasiya) bir-birini istisna etmir. Kolloid-osmotik prosesin xarakterik xüsusiyyəti PA-nın induksiya etdiyi eritrosit lizisinin S-şəkilli əyrisidir.

### **4.3 Optik üsulla müəyyən edilən məlum molekulyar quruluşu malik PA-və US birgə təsiri altında eritrosit membranlarının müqaviməti.**

Amfoterisin B-nin alkil törəmələrinin və amin və karboksil qruplarında dəyişdirilmiş bir sıra levorin törəmələrinin və US-in eritrosit hemolizinə birgə təsiri öyrənilmişdir.

Cədvəl 2-dən görüldüyü kimi, PA-lar US təsir dairəsində eritrositlərin hemolitik davamlılığına müxtəlif cür təsir göstərir: bəziləri eritrositlərin mexaniki məhvinə aktivləşir, digərləri yavaşdır, üçüncüləri isə sabitləşdirir. Polienlərin təsiri altında eritrositlərin mexaniki davamlılığında belə dəyişikliklərin baş verməsi, görünür, protein-lipid sisteminin mikroözlülüynün pozulması ilə əlaqəli ola bilər.<sup>3234</sup>

---

<sup>31</sup> Касумов Х.М. Открытие одиночных полиеновых каналов и изучение их свойств в мембранах// LambertAcademic Publishing, 2020

<sup>32</sup>Sultanova G.G., Kasumov Kh.M. Physical and chemical properties of erythrocyte membranes in interaction with polyene antibiotics in the field of ultrasonic waves 2021 J Biofizika V. 66. 2. P.

## Cədvəl 1

Molekulların tanınmış quruluşu malik olan bir sıra PA-nın eritrositlərin hemolitik fəaliyyətinə təsiri

PA nın adı	Kimyəvi tərkibi	Preparatın konsentrasi-sı	t -hem US	Stab.aḡ	Sürətlənməyck.	Spont.t - lar	Sürə Hem
Amfotreicin B	C <sub>47</sub> H <sub>73</sub> NO <sub>17</sub>	10 <sup>-6</sup> ·5·10 <sup>-6</sup>			30%	-	
		10 <sup>-5</sup> ·5·10 <sup>-5</sup>	500±22	-	50%	10	
		10 <sup>-4</sup>	350±15 250±18	- -		5	20 10
Metamfocin	C <sub>49</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>17</sub>	10 <sup>-6</sup>	575±24	15%	-	-	-
		5·10 <sup>-6</sup>	450±12	-	10%	-	-
		10 <sup>-5</sup> ·5·10 <sup>-5</sup>	400±15	-	20%	-	-
		10 <sup>-4</sup>	300±9	-	40%	5	20
Etamfocin	C <sub>51</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>17</sub>	10 <sup>-6</sup>					
		5·10 <sup>-6</sup> ·10 <sup>-5</sup>	850±25	70%	-	-	-
		5·10 <sup>-5</sup> ·10 <sup>-4</sup>	750±60 400±12	50% -	- 20%	- 70	- 100
Propamfocin	C <sub>53</sub> H <sub>87</sub> NO <sub>17</sub>	10 <sup>-6</sup>	350±20	-	30%	yardımr	yardımr
		5·10 <sup>-6</sup>	470±68	-	-		
		10 <sup>-5</sup>	625±25	25%	-		
		5·10 <sup>-5</sup> ·10 <sup>-4</sup>	250±12	-	50%		
Butamfocin	C <sub>55</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>17</sub>	10 <sup>-6</sup> ·5·10 <sup>-6</sup>	600±23	20%	-	-	-
		10 <sup>-5</sup> ·5·10 <sup>-5</sup>	350±11	-	30%	-	-
		10 <sup>-4</sup>	275±16	-	45%	-	-
Levoridon	C <sub>65</sub> H <sub>104</sub> N <sub>3</sub> O <sub>24</sub>	10 <sup>-6</sup> ·5·10 <sup>-6</sup>					
		10 <sup>-5</sup>	475±19 375±20	- -	5% 25%	- 5	- 10
İzolevaridon	C <sub>65</sub> H <sub>104</sub> N <sub>3</sub> O <sub>24</sub>	10 <sup>-6</sup> ·5·10 <sup>-6</sup>	500±25	-	-	-	-
		10 <sup>-5</sup>	600±45	20%	-	-	-
		5·10 <sup>-5</sup>	525±27	5%	-	-	-
		10 <sup>-4</sup>	425±19	-	15%	20	-
Karbolevarin	C <sub>61</sub> H <sub>94</sub> N <sub>2</sub> O <sub>24</sub>	10 <sup>-6</sup> ·10 <sup>-5</sup>	550±27	10%	-	-	-
		5·10 <sup>-5</sup>	450±30	-	10%	-	-
		10 <sup>-4</sup>	290±17	-	4%	30	80
Kontrol DMSO	CH <sub>3</sub> SO S=O	0,1 %	500±15	-	-	-	-
		0,25%	500±17	-	-	-	-
		0,5 %	500±14	-	-	-	-
		1%	500±12	-	-	-	-
		10 %	650±25	30%	-	-	-

Eksperimental məlumatlardan belə nəticə çıxır ki,bəzi preparatlar az konsentrasiyalarda membranların strukturunu sabitləşdirir,

yüksək konsentrasiyalarda isə onun məhvinə səbəb olur, görünür ki, preparatlar membranda adsorbsiya olunaraq onu məhv olmaqdan qoruyur, yəni membranın lipid və protein komponentlərinin oksidləşdirici sərbəst radikal çevrilmələrinin qarşısını alır.<sup>333433,35</sup>

Ehtimal ki, membranın lipoprotein bölgəsinə nüfuz edən PA, eritrosit membranlarının hidrofobik hissələri ilə qarşılıqlı əlaqə qura bilir və ya özləri membranların ion keçiriciliyini dəyişdirərək onlarda struktur kanalları yarada bilər.

PA-nın bioloji aktivliyi membranlarda müəyyən strukturlu sterolların tərkibindən asılıdır, onlarla qarşılıqlı əlaqədə antibiotiklər membranlarda ionlar və üzvi birləşmələr üçün seçici keçirici olan ion kanalları əmələ gətirir.<sup>3532</sup>

Göstərilmişdir ki, amfoterisin B törəmələri - metamfosin, etamfosin, karboamfosin və levorin törəmələri - levoridon, izolevoridon, karbolevorin eritrositlərin suspenziyasında  $10^{-5}$ - $10^{-4}$  konsentrasiyada izotonik mühitdə hemolitik aktivliyə malikdir. Lakin, eritrositlərin 0,1 - 1% konsentrasiyada təmiz DMSO məhlulu ilə, həmçinin propafosin və butamfosin ilə emalı hemolizə səbəb olmur.

Cədvəldən görüldüyü kimi, PA hemolitik təsiri konsentrasiya xarakteri daşıyır. Göstərilmişdir ki, lipid membranların keçiriciliyinin dəyişmə dərəcəsinə görə, PA effektivliyinin artırılması baxımından aşağıdakı ardıcılıqla sıralamaq olar: filipin> amfoterisin> levorin> nistatin.<sup>36</sup>Bu, PA-nın hüceyrə və lipid membranlarına təsiri arasında korrelyasiya olduğunu göstərir ki, bu da PA-nın bioloji effektivliyini

---

<sup>33</sup> Eneida A. Romero Elizabeth Valdivieso, B. Eleazar Cohen Formation of Two Different Types of Ion Channels by Amphotericin B in Human Erythrocyte Membranes Jour. of Membr. Biology, 2009,230, 2: 69-73.doi: 10.1096/fj.07-9097.com

<sup>34</sup> Doménech-Carbó A<sup>1</sup>, Martini M, de Carvalho LM, Viana C, Doménech-Carbó MT, Silva M. Screening of pharmacologic adulterant classes in herbal formulations using voltammetry of microparticles. JPharmBiomedAnal. 2013 Feb 23; 74:194-204. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.10.031

<sup>35</sup> Miller M.W., Sherman T.A. Brayman A.A. Comparative sensitivity of human and bovine erythrocytes to sonolysis by 1-MHz ultrasound, Ultrasound Med Biol 2000, 26(8), 1317-1326. DOI: 10.1016/s0301-5629(00)00254-4

<sup>36</sup> Kasumov Kh., Bolard J. Transient permeability induced by cationic derivatives of amphotericin B in lipid membranes. Pol. J. Chem. 2004, 78, 1057-1065.

qiymətləndirmək üçün eritrositlərin US hemolizinin kəmiyyət parametrlərindən istifadə etməyə imkan verir. Alınan nəticələr PA-nın əsas göbələk əleyhinə, virus əleyhinə və göbələyə qarşı preparatlar kimi tibbdə istifadəsi ilə əlaqədar böyük praktiki əhəmiyyət kəsb edir və infeksiya xəstəliklərinin yayılması ilə əlaqədar olaraq aktualdır.

#### **4.4. Membran-aktiv kanal əmələ gətirən antibiotiklər levorin və amfoterisin B və onların törəmələrinin klonogen HeLa və C6 şiş hüceyrələrinin proliferasiyası və metabolizminə təsirinin qiymətləndirilməsi.**

Bu fəsildə PA - levorin və onun törəmələrinin, həmçinin amfoterisin B-nin eritrositlərə və *in vitro* HeLa və C6 şiş hüceyrələrinə sitotoksik təsirinin və onların sağ qalma dərəcəsinin öyrənilməsinin nəticələri təqdim olunur.

Levorin və amfoterisin B-nin alkil törəmələri – metafosin və butamfosinin eksperimental şişlərə təsirindən, kontroldakı heyvan-Antibiotikin toksikliyi təyin edən mühüm parametr, antibiotikin membranda qalma müddəti və onun membran komponentləri ilə əlaqəyə girmə dərəcəsidir. Levorinin alkil törəmələrinin istifadəsi antibiotikin membranda qalma müddətini azaltmağa və bununla da onun toksiklik dərəcəsinə azaltmağa imkan verir.

Qeyri-aromatik antibiotiklərdən fərqli olaraq, aromatik qruplu PA, xüsusən levorin A və onun törəmələri qələvi metal kationları üçün lipid və hüceyrə membranlarının keçiriciliyini kəskin şəkildə artırır, yəni levorin geniş göbələk əleyhinə spektrə malik antibiotikdir.

larla müqayisədə astsitlərin və bərk şiş hüceyrələrinin böyüməsinin 46,3-79,0% ləngiməsi müşahidə edilmişdir. PA DMSO ilə birlikdə həmçinin antikanserogen xüsusiyyətlərə malikdir, bu da heyvanların kanserogen dietilnitrozoamin (DEHA) ilə müalicə edildiyi zaman aşkar edilmişdir.



### Cədvəl 3

Levorin və onun törəmələrinin, həmçinin amfoterisin B-nin şiş hüceyrələrinin proliferasiyası və metabolizminə sitotoksik

Birləşmə	Doza, mkq	Kontrola nisbətən şiş hüceyrələrinin sağ qalması, %	
		S6 (şiçovul qlioması)	HeLa (uşaqlıq boynunun karsinoması)
Levorin A <sub>2</sub>	20	124,16±1,14 p<0,01	101,22±2,42 p>0,05
	40	118,0±1,56 p<0,01	106,69±2,41 p<0,01
	200	94,76±1,62 p<0,01	64,12±1,57 p<0,01
Levorin A <sub>2</sub> (metilləşdirilmiş)	20	87,30±2,01 p<0,01	91,44±2,51 p<0,01
	40	38,35±2,85 p<0,01	31,40±1,23 p<0,01
Levorin A <sub>2</sub> (inteqral)	20	97,91±0,99 p<0,01	105,68±1,39 p<0,01
	40	123,34±1,66 p<0,01	117,44±3,76 p<0,01
Amfoterisin B	20	158,33±3,56 p<0,01	37,4±3,94 p<0,01
	40	106,04±4,33 p>0,05	76,11±0,7 p<0,01

Göstərilmişdir ki, levorin A<sub>2</sub> ilkin molekulu 20 və 40 mkq dozada C6 və HeLa şiş hüceyrələrinin sağ qalmasına mane törətmir. HeLa sırasından hüceyrələrə qarşı 200 mkq dozada levorin A<sub>2</sub>-nin güclüşişə qarşı təsiri müşahidə olunur. Müəyyən edilmişdir ki, 20 və 40 mkq dozada metilləşdirilmiş levorin A<sub>2</sub>, C6 və HeLa şiş hüceyrələrinə təsir etdikdə, hüceyrələrin sağ qalmasının ləngiməsində özünü göstərən və IC70-ə bərabər olan əhəmiyyətli şişə qarşı təsir göstərir.

Aparılan tədqiqatların təhlili göstərdi ki, antibiotiklərin bioloji aktivliyi molekulların kimyəvi quruluşundan birbaşa asılıdır. Funksional amin və karboksil qruplarından kimyəvi modifikasiya üçün antibiotik molekullarının olması klinikada məqsədyönlü istifadə üçün təkmilləşdirilmiş fiziki-kimyəvi xassələrə malik yeni dərman preparatlarının alınmasına şərait yaradır. Kimyəvi modifikasiya və gen mühəndisliyi üsullarından istifadə etməklə daha az toksik və daha effektiv yeni nəsil PA yaratmaq mümkündür.<sup>3738</sup>

<sup>37</sup> Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Медицинское информационное агентство. 2009

<sup>38</sup> Preobrazhenskaya M.N., Olsufyeva E.N., Solovyeva S.E. Chemical modification and biological evaluation of new semisynthetic derivatives of 28-29

# DMSO VƏ ETANOL MƏHLULLARINDA SİTOSTATİKLƏRİN VƏ ANTIOKSİDANTLARIN ERİTROSİT MEMBRANLARININ STRUKTUR VƏ FUNKSIONAL XÜSUSİYYƏTLƏRİNƏ MEMBRANOTROPIK TƏSİRLƏRİNİN ÖDƏNİLMƏSİ

## 5.1. Oksipiridin qrupundan olan antioksidanların eritrosit membranlarının fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərinə təsirinin mümkün mexanizmləri

Hüceyrə strukturlarını oksidləşdirici zədələnmədən qoruyan effektiv farmakoloji preparatların axtarışı uzun illər biofizikanın aktual problemi olmuşdur. Göstərilmişdir ki, orqanizmdə aktiv oksigen növlərinin konsentrasiyasının artması orqanizmin vaxtından əvvəl qocalmasına və müxtəlif xəstəliklərin, o cümlədən xərçəngin inkişafına səbəb olur.

Hazırda antioksidant farmakoterapiya vasitələrinin axtarılması və işlənilib hazırlanması iki istiqamətdə aparılır: birincisi, təbii antioksidantlar arasında effektiv preparatların tapılması, ikincisi, daha da təkmilləşmiş analoqların və onların törəmələrinin əldə edilməsidir. Elmi tədqiqatlarda müasir yanaşmalardan biri fiziki amillərin və antioksidant xüsusiyyətlərə malik preparatların birgə istifadəsi ola bilər.

Göstərilmişdir ki, antioksidantların *in vivo* təsiri altında eritrositlərin membranları sabitləşir və onların müxtəlif hemolitik amillərə qarşı müqaviməti artır.<sup>39</sup> Fizioterapevtik rejimdə US membranlara mexaniki təsiri eritrositlərin suspenziyasına mexidol və emoxypin preparatlarının əlavə edilməsi ilə modelləşdirilmişdir. Suspenziyalarda eritrositlərin az davamlı formalarının tərkibinin təhlili göstərdi ki, eritrositlərin oksipiridin tərkibli məhlullarda inkubasiyası zamanı az davamlı

---

Didehronystatin A1(S44HP), a genetically engineered antifungal polyene macrolide antibiotic.//J. MedChem., 2009; 52(1), 189- 196. DOI: 10.1021/jm800695k

<sup>39</sup>Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Васильева О.В и др.. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола,эмоксипинаипроксипина. //Вопросы медицинской химии, 2001, 47,3, с. 288-300.

eritrositlərin tərkibi nəzarətlə müqayisədə yüksək müqavimətli eritrositlərin sayından azdır, bu da eritrositlərin ümumi müqavimətinin artması sübut edir.

Mexidol və emoksinin sitoprotektiv təsiri, həm *in vitro*, həm də *in vivo* olaraq eksperimental patoloji şəraitində eritrositlərin membranlarına münasibətdə preparatın qoruyucu təsirini göstərə bilər. *In vivo* baş verən *in vitro* patoloji prosesləri modelləşdirərkən, hematopoez və qanın məhvi sistemlərinin reaksiyalarını nəzərə almaq lazımdır. Ədəbiyyatdan məlumdur ki, İK aparatlarında qan dövranı prosesində onun formalı elementlərinin travmatizasiyası baş verir.<sup>4041</sup> Eyni zamanda qan axınındakı eritrositlərin davranışı onların mexaniki müqaviməti və deformasiya qabiliyyəti ilə müəyyən edilir.

İstifadə olunan preparatlar – mexidol və emoksinin müəyyən konsentrasiyalarda süni qan dövranı aparatlarında hipotonik hemoliz və mexaniki travmadain *in vitro* və *in vivo* qanın formalı elementlərinin müqavimətini əhəmiyyətli dərəcədə artırdığı göstərilmişdir. Beləliklə, oksipiridinlər sinfindən olan birləşmələr - mexidol və emoksinin US-in litik təsirinə münasibətdə qoruyucu təsir göstərir. US intensivliyinin artırılması onun mexaniki amillərinin təsirinin artmasına və müvafiq olaraq bu birləşmələrin qoruyucu təsirinin azalmasına səbəb olur.

Eyni zamanda, mexidol ən yüksək qoruyucu təsirə malikdir. Məlum olub ki, antioksidantların iştirakı ilə qan kifayət qədər oksigeni toplamaq qabiliyyətini saxlayır. Yuxarıdakıları təhlil edərək və bu işdə tədqiq olunan bütün birləşmələrin antioksidant, bəzilərinin isəhəmçinin radioprotektor olduğunu nəzərə alaraq, onların stabilləşdirici təsirinin membranın zülal və lipid komponentlərinin

---

<sup>40</sup> Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients under-going cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm // The J. of Extra Corporeal Technology. 2008. V. 40, № 4. P. 257—267. PMID: PMC4680715

<sup>41</sup> АтауллахановФ.И., Корунова Н.О., Спиридонов И.С. Как регулируется объем эритроцита, или что могут или не могут математические модели в биологии // Биологические мембраны, – 2009. Т. 26, № 3. –с. 163–179.

<sup>42</sup> Бурлакова Е. Б. Биоантиоксиданты. // Российский химический журнал. 2007. Вып. 51, №1. с.3-12.

sərbəst radikal oksidləşdirici çevrilmələrinə müqavimət göstərmək qabiliyyəti ilə əlaqəli olduğunu güman etmək olar.<sup>42</sup>

## **5.2. PA həlledicilərinin və antikanserogen preparat siklofosfamidin eritrosit membranlarının struktur və funksional xassələrinə təsirinin qiymətləndirilməsi.**

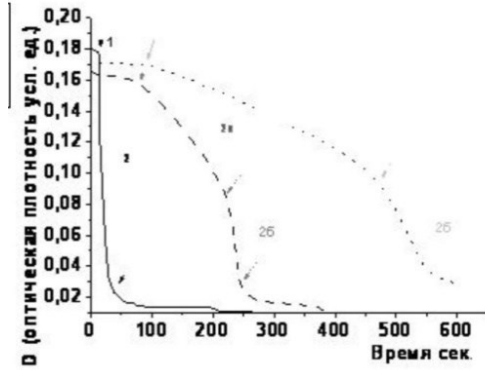
DMSO və etanolun müxtəlif konsentrasiyalarının təsiri altında eritrosit hemolizinin kinetikasi tədqiq edilmişdir. DMSO-nun iştirakı ilə hemolitik reaksiyanın mərhələli xarakter daşdığı aşkar edilmişdir. DMSO-ya məruz qalmayan hüceyrələr yoxlama kimi istifadə edilmişdir. Eritrosit hemolizinin əyriləri  $\lambda = 670$  nm dalğa uzunluğunda və davamlı qarışdırmaqla nümunələrin optik sıxlığının dəyişməsi ilə qeydə alınmışdır.<sup>43</sup> Hemolizin sürətinin konstantı kinetik əyrilərin müvafiq hissələrinin tanqens ucunun yarım hündürlüyündə müəyyən edilmişdir. Gördüyünüz kimi, eritrosit nümunələrinin hemoliz prosesi - həm yoxlama, həm də dəyişdirilmiş DMSO – 2 mərhələdən ibarət xarakterdir. Eritrositlər 20% DMSO məhlulu ilə emal edildikdə ən yüksək qoruyucu təsir müşahidə olunur.

Beləliklə, DMSO-nun PA həlledicisi kimi istifadəsi makrolakton birləşmələrinin təsiri altında eritrositlərin hemolizə qarşı müqavimətini artırır. Göründüyü kimi, PA və DMSO hüceyrə membranının eyni struktur komponentləri, ilk növbədə lipidlər ilə qarşılıqlı əlaqədə rəqibdir. Buna görə də, eritrositlərin əvvəlcədən DMSO ilə emalı PA-nın membran lipidlərinə bağlanma dərəcəsini azaltmalıdır. DMSO-nun membranlara təsiri strukturun dayanıqlığının artırılması mexanizmi sayəsində, struktur su molekulları ilə hidrogen əlaqələrinin formalaşması sayəsində mümkündür ki, bu da onların sabitləşməsinə gətirib çıxarır.

---

<sup>42</sup> Бурлакова Е. Б. Биоантиоксиданты. // Российский химический журнал. 2007. Вып. 51, №1. с.3-12.

<sup>43</sup> Хакл Е. В., Берест В. П. Изменение подвижности липидов мембраны при взаимодействии грамицидина S с эритроцитами человека // Биофизический вестник 2008., 2, 21. 56-63



**Şəkil 9 (a).** DMSO-nun müxtəlif konsentrasiyalarında levorinin təsiri altında eritrosit hemolizinin əyriləri: 1 – yoxlama, 2 – 15% DMSO, 3 – 20% DMSO müvafiq olaraq.

Beləliklə, DMSO-nun PA həlledicisi kimi istifadəsi makrolakton birləşmələrinin təsiri altında eritrositlərin hemolizə qarşı müqavimətini artırır. Göründüyü kimi, PA və DMSO hüceyrə membranının eyni struktur komponentləri, ilk növbədə lipidlər ilə qarşılıqlı əlaqədə rəqibdir. Buna görə də, eritrositlərin əvvəlcədən DMSO ilə emalı PA-nın membran lipidlərinə bağlanma dərəcəsini azaltmalıdır. DMSO-nun membranlara təsiri strukturun dayanıqlığının artırılması mexanizmi sayəsində, struktur su molekulları ilə hidrogen əlaqələrinin formalaşması sayəsində mümkündür ki, bu da onların sabitləşməsinə gətirib çıxarır.

Beləliklə, qeyd etmək olar ki, eritrositlərin əvvəlcədən DMSO ilə emalı onların polienlər qrupundan olan membran aktiv makrolakton birləşmələrinin təsiri altında hemolizə qarşı müqavimətini artırır. Bəzi dərman vasitələrinin məhlullarının hazırlanmasında həlledici kimi etanol istifadə olunur. Bu baxımdan etanolun hüceyrə membranlarına təsiri tədqiq edilmişdir. Uzunmüddətli tədqiqatların statistikasına görə, kəskin zəhərlənmədən ən çox ölüm nisbəti halı keyfiyyətsiz alkoqolun

toksik təsirindən olur.<sup>4445</sup>

Ultrasəs təsiri sahəsində hemoliz zamanı eritrositlərin plazma membranlarına etanolun təsiri öyrənilmişdir. Tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, test nümunəsindəki etanol konsentrasiyası  $\leq 0,1\%$  eritrositlərin ultrasəsə qarşı davamlılığına təsir göstərmir. Spirt konsentrasiyası  $\geq 0,1\%$  həcmində eritrosit hüceyrələrinə stabilləşdirici təsir edir. Etanolun müxtəlif konsentrasiyalarda qana təsiri zamanı hüceyrə membranlarının vəziyyətinin təhlili göstərdi ki, müayinə edilənlərin 50%-də kiçik dozalarda alkoqol membranların bütövlüyünü müdafiə mexanizmlərinin aktivləşməsinə və onlarda eritrositlərin yarı ömrünün vaxtının artmasına səbəb olar bilər.

Alkoqol konsentrasiyasının artması ilə eritrosit membranının sabitləşməsi azalır. Göründüyü kimi, az konsentrasiyada etanolun təsiri altında hüceyrə membranlarının qoruyucu mexanizmləri işə düşür, alkoqolun səviyyəsinin artması ilə isə membranların yarı ömrü azalır, bu da yüksək dozada spirtin təsiri ilə hüceyrə membranları haqqında məlumatlarla təsdiqlənir.

### **5.3. US dalğalarının *in vitro* suspenziyada eritrositlərə təsir modeli, onların orqanizmdə *in vivo* davranışının analoqu kimi.**

*In vivo* qan dövranında və *in vitro* US dalğalarının fəaliyyət sahəsində eritrositlərin müqavimətinin öyrənilməsinin nəticələrini müqayisə edərkən, biz bu proseslər arasında bir analogiya çəkməyə cəhd etdik. Məlumdur ki, ürək-damar sistemi qan axınına və qırmızı qanın tərkibinə təsir edən müxtəlif ölçülü və fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərə malik damarlardan əmələ gəlir. Bununla belə, qan dövranı sisteminin müxtəlif hissələrində qan axını dəyişkən sürətlə və

---

<sup>44</sup> Василевич Н.В., Платошкин Э.Н., Запольский Д.В. Острые отравления алкоголем и суррогатами алкоголя в клинической практике врача на стационарном этапе лечения. Проблемы здоровья и экологии, Клиническая медицина, 2012, с.38-44

<sup>45</sup> Василевич Н.В. Платошкин Э.Н., Запольский Д.В. Острые отравления алкоголем и суррогатами алкоголя в клинической практике врача на стационарном этапе лечения. Проблемы здоровья и экологии, Клиническая медицина, 2012, с.38-44

təzyiqlə keçir, çünki qan dövranında eritrositlər mexaniki, hidrodinamik, biokimyəvi kimimüxtəlif təsirlərə məruz qalırlar.

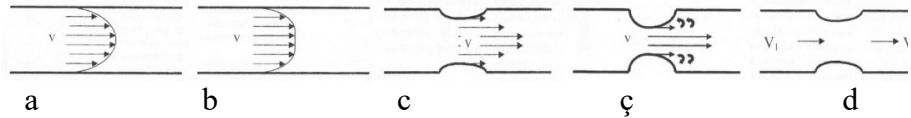
Biz fizioterapevtik səsləndirmə rejimində bioloji membranların keçiriciliyinin öyrənilməsi üçün spektrofotometrik metod işləyib hazırlayaraq, qoyulanməsələlərin həlli üçün təklif etmişik.<sup>46,47</sup>

Göründüyü kimi, qan dövranında eritrositlər mexaniki, hidrodinamik və biokimyəvi təsirlərə məruz qalırlar.

#### Cədvəl 4.

US sahəsinin parametrlərinin ürək-damar sisteminin mexaniki parametrlərinə uyğunluğu.

ULTRASƏS		Qan-damar sistemi
Kavitas.qədər.rejim	Kavitasiya rejimi	Ürək
0,01-0,2VT/sm <sup>2</sup>	0,3 və yuxarı	aorta, arteriyalar
0.88Mhc > 1Mhc	venalar, kapilyarlar	



**Şəkil 10 (b).** Aorta və arteriyalarda qanın turbulent axınının sxemi.

Şəkildən göründüyü kimi, orta və arteriyalarda (həmçinin stenoz zamanı) damarlarda kavitasiya rejiminə uyğun yüksək sürətlə qanın turbulent axını müşahidə olunur; daha sonra qan axınının damarlarda sürəti azalır (a, c, d) və kapilyarlarda minimuma -kavitasiya qədərki rejimə çatır. Bu ardıcılıqla təzyiqlə, qan axını sürəti və damarın diametri dəyişir. Eyni zamanda, aortanın ölçüsünü və bədəndəki bütün kapilyarların ümumi uzunluğunu müqayisə edərkən, eritrositlərin, aortna və arteriyalardansaməhz kapilyarlarda əsas funksiyalarını yerinə yetirərkən daha çox məhv olma riski altında olması tamamilə məntiqlidir.

US sahəsində yaranan burulğan axınlarının, tərpənmə gərginliklərinin, mikro axınların təsirlərini ekstrapolyasiya etmək olar və sürtünmə, toqquşmalar, burulğan hərəkətləri, qan damarlarında, hüceyrələrin hərəkəti zamanı pulsasiya ilə müqayisə edilə bilər, yəni

damarlarda da hüceyrələrə mexaniki amillər təsir edir. Eyni zamanda, qan damarının müxtəlif hissələrində hüceyrələrin reoloji parametrləri müxtəlif səsləndirmədə eritrositlərin davranışı haqqında məlumatlarla əlaqələndirilir. Yuxarıdakı təhlil bunu deməyə əsas verir ki, US təsirinin müxtəlif rejimlərində hüceyrələrin müqaviməti ilə qan dövranındakı davranışları arasında korrelyasiya vardır, bu da qan axınının müxtəlif hissələrində eritrositlərin davranışının bir modeli kimi təqdim edilə bilər.

## **US VƏ MAKROLAKTON BİRLƏŞMƏLƏRİNİN BİOLOGİYA VƏ TİBBDƏ İSTİFADƏSİNİN PRAKTİK ASPEKTLƏRİ**

**6.1. Eritrositlərin reoloji xassələrinin optik üsulla öyrənilməsi və qabaqcadan yaş fraksiyalarına bölünməklə onların stromasının mexaniki xassələrinin kəmiyyət xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsi.**

Hemolitik davamlılıq membranın funksiyasıdır, onun xassələri membran lipidlərinin fiziki-kimyəvi xüsusiyyətləri ilə bağlıdır. Membranın davamlılığının həmçinin xolesterol/fosfolipid nisbətindən asılıdır. Fosfolipidlər eritrositlərin osmotik davamlılığını artırır, xolesterin isə eritrositlərin hemolizin ilk əlaməti olan sferik formaya keçməsinin qarşısını alır. Müxtəlif yaşlarda olan eritrositlər sıxlığına və müvafiq olaraq yaşına görə bölünə bilərlər, belə ki, retikulositlər yetkin və yaşlı hüceyrələrə nisbətən 4-5 dəfə çox ümumi lipid və fosfolipidlər əmələ gəlməsinə baxmayaraq ən yüngüldür.

Eyni zamanda eritrositlərin qocalması ilə hüceyrələrin funksional xassələri əhəmiyyətli dərəcədə dəyişir. Göstərilmişdir ki, gənc eritrositlər qocalara nisbətən daha yüksək davamlılıqla xarakterizə olunur, bu da müəyyən mənada onların stromasının xassələri və fermentativ tərkibi ilə bağlıdır, bu da öz növbəsində qırmızı qan hüceyrələrinin davamlılığının dəyişməsinə səbəb olur. Bir sıra müəlliflər göstərmişlər ki, eksperimental leykoz və şişlərin inkişafı membranların molekulyar təşkilinin pozulması, lipidlərin fiziki-kimyəvi xassələrinin dəyişməsi, həm hüceyrələrin özlərinin,



həm də hüceyrə orqanellərinin membranlarında lipid peroksidləşməsinin artması ilə müşayiət olunur.<sup>46,47,48</sup>

Bu baxımdan kliniki cəhətdən sağlam donorlarda və müxtəlif xəstəlikləri olan insanlarda eritrositlərin morfofunksional vəziyyətini və onun dəyişməsinin xüsusiyyətlərini qiymətləndirmək, bu parametrlərin eksperimental şişlərin böyüməsi ilə asılılığını müəyyən etmək və eritrositlərin kontrolda və bir sıra xəstəliklərdə fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərinin dəyişməsi ilə bu nəticələrin korrelyasiya təhlilini etmək vacibdir.

## **6.2. Onkoloji və hematoloji xəstəliklərdə eritrosit membranlarının struktur və funksional vəziyyətindəki dəyişikliklər.**

Onkoloji patologiyalar prosesin inkişafının ilkin mərhələlərində praktiki olaraq aşkar edilmədiyinə görə, onkoloji xəstələrdə xəstəliyin müxtəlif mərhələlərində qan hüceyrələrinin struktur və funksional xüsusiyyətlərini öyrənmək üçün bioloji "modellərdən" istifadə etmək aktualdır.

Leykemiyanın eksperimental "modeli" insanlarda onkoloji prosesin inkişafı prosesində bəzi qan parametrlərində təxminən oxşar dəyişiklikləri əks etdirə bilər.<sup>49</sup> İş iki mərhələdə aparılırdı: eksperimental leykozada heyvanların qan hüceyrələrinin parametrlərindəki dəyişikliklərin ümumi qanunauyğunluqlarının öyrənilməsi və xəstəliyin müxtəlif lokalizasiya və mərhələlərin

---

<sup>46</sup> Нагорнов Ю.С., Пахомова Р.А., Жилиев И.В. и др. Моделирование морфологии эритроцита и расчет внутриклеточного давления по данным атомно-силовой микроскопии // Российский журнал биомеханики. 2015. Т. 19, № 4: 398–408

<sup>47</sup> Султанова Г.Г., Багирова А.А., Рагимов Н.Р., Николаевич Л.Н. Действие некоторых макролидных антибиотиков *in vitro* на стойкость эритроцитов и пролиферацию и метаболизм злокачественных клеток // Ж. Гематология и трансфузиология (Мат. IV Конгресса Гематологов России), 2018, 63.1, 184-185

<sup>48</sup> Корман Д. Б. Альтернативная терапия рака М.: Изд. Практическая медицина, 2016, 216 С

<sup>49</sup> Н. Забияков. Атомно-силовая микроскопия. Оценка морфометрических параметров клеток крови позвоночных животных (Russian) Paperback – 24 Nov. 2010 Publisher : LAP LAMBERT Academic Publishing (24 Nov. 2010)

patologiyalarında qan hüceyrələrinin öyrənilməsini təhlilinin əldə edilən nəticələrinin ekstrapolyasiyası.

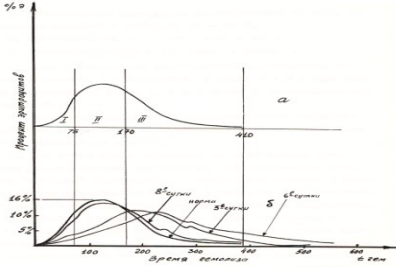
Heyvanlarla iş Helsinki Bəyannaməsinin heyvanlarla humanist rəftar haqqında prinsiplərinə uyğun olaraq həyata keçirilirdi.<sup>50</sup> Model sistemində gənc eritrositlərin US mexaniki amillərinə qarşı yüksək müqaviməti aşkar edilmişdir. Həm bərk, həm də astsit şişlərin böyüməsi ilə qırmızı qanın parametrlərində ən çox nəzərə çarpan dəyişikliklər prosesin orta mərhələsində müşahidə olunur və ölümə yaxınlaşdıqda qanın göstəricisində nəzərə çarpacaq artım müşahidə olunur.

Göründüyü kimi, bu orqanizmin onkoloji prosesin inkişafına reaksiyasıdır, yaşlı eritrositlərin qan dövrənindən intensiv şəkildə çıxarılmasına və eritrositlərin ümumi davamlılığının nisbi artmasına səbəb olur. Qeyd etmək lazımdır ki, məhz qocalmış eritrositlərin sayının artması şiş daşıyıcısının orqanizminin diaqnozunda və proqnozunda göstərici ola bilər və kimyaterapiyada kompleks müalicə üçün bir sıra mühüm tövsiyələr verə bilər.

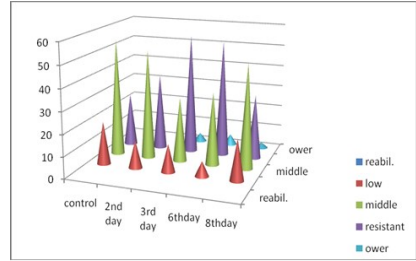
Hazırlanmış üsul orqanizmdə patoloji proseslərin inkişafı zamanı eritrositlərin vəziyyətinin kəmiyyət xüsusiyyətlərində dəyişiklikləri izləmək üçün istifadə edilə bilər. US sahəsində hüceyrə süspansiyonlarının differensial tədqiqi zamanı orqanizmin patoloji vəziyyətində qan dövrəni sistemin vəziyyətinin inkişafını müşahidə etmək mümkün oldu. Siçanların eritrositlərinin limfositlərə leykemiyanın aşılmasından sonra və SF-nin tətbiqi ilə US təsiri sahəsində sabitliyi tədqiq edilmişdir. Şəkil 15 və cədvəl 7-də təqdim olunan nəticələrdən şişin inkişafı dövründə eritrositlərin müqavimətində dəyişikliklərin dinamikasının müşahidə olunduğunu görmək olar. Cədvəl 7-də təqdim olunan məlumatlar göstərir ki, müxtəlif lokalizasiyalı şişləri olan onkoloji xəstələrinin əksəriyyətində şişin lokalizasiyasından, xəstəliyin mərhələsindən, histologiyasından, gradasiyasından və s. asılı olaraq qan hüceyrə membranlarının mikroözlülüyün artması müşahidə olunur.

---

<sup>50</sup> Горняк С.А. Физические механизмы взаимодействия ультразвука с биологическими структурами и их моделями. 2003, Автор. дис. канд. Физ.-ат. наук. Харьков, 26 с.



**Şəkil 11.** US təsir dairəsində nəzarətdə (I) və yoluxmuş heyvanlarda 2,3,6 və 8-ci günlərdə (müvafiq olaraq, əyrilər 2.3.4.5) hüceyrələrin (eritroqramlar) normal paylanmasının əyriləri.



**Şəkil 12.** Ascit transplantasiyasından sonra müxtəlif vaxtlarda eritrositlərin müqavimət qrupları üzrə paylanması diaqramı.

Əldə edilən nəticələrin təhlili belə bir nəticəyə gəlməyə imkan verir ki, qanın kəmiyyət tərkibi həmişə orqanizmdə baş verən dəyişiklikləri, xüsusən də onkoloji proses kimi güclü bir amilin mövcudluğunu əks etdirmir. US hemolizinin kinetik üsulu xəstəliyin klinik əlamətlərinin təzahürü olmadan əvvəl və xəstəliyin kliniki əlamətləri olmadan patoloji prosesi diaqnoz etməyə imkan verir. Eritrositlərin müxtəlif qruplarının davamlılığa görə faizlə bölgücünün nəticələri şəkil 16-da göstərilmişdir.

Model sistemlərində əldə edilən nəticələr şiş patologiyalarında eritrosit membranlarının vəziyyətinin təhlili ilə təsdiq edilmişdir. Beləliklə, US təsir dairəsində orqanizmə müxtəlif təsirlər (onkoloji proseslər, MAS, qan dövranında qan hüceyrələrinin təbii qocalması) altında hüceyrə və lipid membranlarının fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərini təhlil etmək mümkündür.

Müəyyən edilmişdir ki, patoloji proseslərdə periferik qanda artan sayda gənc eritrositlərin yığılması və qoca köhnəlmiş eritrositlərin maksimum ölümü müşahidə olunur. Gənc eritrositlərin US-in mexaniki amillərinə qarşı müqavimətinin artdığı aşkar edilmişdir.

**Cədvəl 5.**

Xəstəlik	Eritrositlərin orta həcmi km	$\lambda=805$ nm nisbi sınma göstəricisi	Eritrositlərin quru maddəsində orta konsentrasi % 100 ml	Eritrositlərin quru maddəsinin orta miqdarı	Eritrositlərin 1 mln/ml miqdarı
SVX	83,6±5,0*	1.060±0.002*	34.4±1.0*	29.3±0,9*	2,8±0.4*
MX	77,2±4,0*	1.062±0.002*	35.2±0,7*	27.6±0,4*	2,8±0.1*
ACX	82,6±5,4*	1.058±0.002*	33,9±0,88*	27.9±0,8**	2,8±0.3*
İltihab prosesləri	65,4±3,0	1.066±0.002*	38,2±0,5	25.2±0,6	3,8±0.2*
Kontrol	63,5±0,2	1.071±0.001	41,6±0,2	26.4±0,2	4,8±0.2

Fiziki-kimyəvi amillərin təsiri altında optik sıxlığın dəyişməsinə aşkar etmək üsulu suspenziyada istənilən vaxt eritrositlərin sayını; verilən hər hansı müddət üçün eritrositlərin sayının azalma sürətinin sabit kəmiyyəti; hemoliz sürətinin orta sabit kəmiyyəti; verilmiş təsir nəticəsində hemoliz olunmamış eritrositlərin payı, eritrosit membranlarının mexaniki xüsusiyyətlərinin xarakteristikası.

Döş xərçəngində ionlaşdırıcı şüalanmanın eritrosit membranlarının funksional vəziyyətinə təsiri.

Radiologiya və onkologiyada ionlaşdırıcı şüalanmanın istifadəsi ilə əlaqədar olaraq, onun hüceyrə membranlarının vəziyyətinə təsirini öyrənmək aktualdır.

Qadın donorların, eləcə də radiasiya terapiyasından əvvəl və sonra 20–70 yaşlarında döş xərçəngi diaqnozu qoyulanların eritrosit membranlarının vəziyyətinin öyrənilməsinin nəticələri cədvəl 8-də göstərilmişdir.

**Cədvəl 6.**

Onkoloji xəstələrin müxtəlif yaş qruplarında eritrosit membranlarının yarı ömrü  $T_{50}$  (SVX)

Yaş	Sağlamlar $T_{50}$ ,min	Onkoloji xəstələr şüalanmaya qədər	$p$	Onkoloji xəstələr şüalanmadan sonra	$P$
20-30 yaş	23,4±1,8	-		-	
31-50 yaş	26,7±2,3	19,9±2,0	<0,05	30,2±2,7	<0,001
51-70 yaş	27,5±2,4	23,7±2,1	<0,05	26,8±2,3	<0,05
> 70 yaş	29,9±3,3	27,2±2,3		20,2±1,9	<0,01

Kontrol qrupunda  $T_{50}$  artımı IŞ-ə məruz qaldıqdan sonra daha çox sayda dağılmamış eritrositlərin olduğunu göstərir.

Bu, verilən radiasiya dozasının eritrosit membranlarını mənfi amillərin təsirindən qorumaq üçün orqanizmin ehtiyat imkanlarının daxil olması səbəbindən eritrosit membranlarının "gücləndirilməsinə" kömək etdiyini göstərir, bu da hemolizin inkişafına mane olur.

Görünür ki, 60 yaşdan yuxarı insanlarda eritrosit membranlarını xarici əlverişsiz amillərdən qorunmaq üçün ehtiyatları tükənir, bu, yetkin yaşda olan insanlarda radiasiya təsiri zamanı bədənin daxili kompensasiya reaksiyalarının aktivləşdiyini göstərir, 70 yaşdan yuxarı şəxslər də isə yox. Buna görə də, radiasiya fonunda vəziyyətin yalançı yaxşılaşması (remissiya) müşahidə olunur ki, bu datam sağalmağa səbəb olmur.

UStəsir üsulundan istifadə edərək xəstənin bütün qanında eritrosit membranına və eritrositlərin təcrid olunmuş suspensiyasına müxtəlif təsirlərin öyrənilməsi, ilk növbədə, preparatların hüceyrə membranının quruluşuna birbaşa təsirini qiymətləndirməyə, yəni, tədqiq olunan preparatların təsiri altında qanın membran strukturlarının (zülalların) və digər kimyəvi birləşmələrinin qoruyucu xüsusiyyətlərini qiymətləndirmək, ikincisi, tədqiq olunan preparatların ən optimal dozalarını müəyyən etməyə imkan verir.

## XÜLASƏ

Dissertasiyada qarşıya qoyulan problemləri həll etmək üçün işin əsas mərhələləri müəyyən edilmişdir. Nəticədə antioksidantların və polien strukturunun makrolakton birləşmələrinin hemolitik aktivliyi öyrənilmiş və onların effektiv konsentrasiyalarının optimal dozaları müəyyən edilmişdir; müxtəlif struktur və hidrofobik xassələrə malik yan əvəzediciləri olan PA törəmələrinin hüceyrə membranları üzərində struktur-dəyişdirici təsirinin effektivliyinin müqayisəli təhlili aparılmışdır; ultrasəs sahəsində bir sıra bioloji aktiv preparatların təsiri nəticəsində bioloji membranların zədələnməsi müəyyən edilmişdir; müxtəlif səslənmə rejimlərində, eləcə də xarici mühitin bəzi fiziki amillərinin təsiri altında eritrositlərin fiziki-kimyəvi xassələrinin dəyişmə

qanunauyğunluqlarını öyrənilmiş və təhlil edilmişdir; ultrasəs dalğalarının qan hüceyrələrinə təsir mexanizmində prioritet komponentlər müəyyən edilmiş və ultrasəs sahəsində hüceyrələrin davranışının fiziki modeli hazırlanmışdır; bir sıra bioloji aktiv dərmanların təsirindən yaranan bioloji membranların zədələnməsinin US sahəsində müəyyən edilməsi, müxtəlif zondlama rejimləri, habelə xarici mühitin bəzi fiziki amillərinin təsiri altında eritrositlərin fiziki-kimyəvi xassələrinin dəyişmə qanunauyğunluqları öyrənilmiş və təhlil etmişdir; US dalğalarının qan hüceyrələrinə təsir mexanizmində prioritet komponentlər müəyyən edilmiş və US sahəsində hüceyrələrin davranışının fiziki modeli hazırlanmışdır; bir sıra makrolakton birləşmələrinin (PA, etanol, DMSO, antikarsinogenlər, antioksidantlar) müxtəlif konsentrasiyalarının eritrositlərin struktur və funksional xassələrinə təsir mexanizmləri təhlil edilmiş və onların bioloji və iqiqatlı lipid membranlarına təsiri arasında korrelyasiya müəyyən edilmişdir (BLM); patologiyalarda qırmızı qanın (eritronun) hemolitik mənzərəsinə müxtəlif yaşlarda olan eritrositlərin töhfəsi və onlar arasında əlaqə müəyyən edilmişdir; qan hüceyrələrinin membranlarına fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərin təsirinin ümumi qanunauyğunluqları aşkar edilmişdir; eksperimental leykemiya eritrosit membranlarının funksional vəziyyətinə fiziki amillərin təsirini araşdırılmış və ultrasəs dalğalarının hüceyrə və lipid membranlarına təsir sahəsində eritrositlərin davranışında korrelyasiya və fizioterapevtik səsləndirmə şəraitdə hüceyrə davranışının modeli işlənib hazırlanmışdır.

FAB-ın bioloji hüceyrələrə təsirinin təhlili membranın strukturunu pozmadan onlarda ion kanallarının yeni nəqliyyat sistemlərini formalaşdırmaqla, onların tədqiq olunan obyektlərə (eritrositlər və BLM) bağlanma mexanizmlərini anlamağa imkan verir, həmçinin hüceyrə membranının ətrafında onu mexaniki zədələrdən qorumaq üçün görünməz bir qabıq yaradır. Tədqiq olunan antibiotiklərin modifikasiyaedici təsir dərəcəsinin onların strukturundan asılılığı aşkar edilmişdir. Ürək-damar sisteminin mexaniki amillərinin və fizioterapevtik səsləndirmə rejimində US dalğalarının eritrositlərə təsirinin ümumiliyi göstərilmişdir.

Qırmızı qan hüceyrələrinin *in vivo* insan və heyvanların qan dövranında baş verən yaş fraksiyalarına bölünməsi onkoloji xəstələri qanın hemolitik mənzərəsində bu qrupların hər birinin rolunu aşkar etməyə imkan verir.

Təcrübə heyvanlarında onkoloji prosesin inkişaf dinamikası ilə qanın formalı cisimlərinin fiziki-kimyəvi və reoloji xüsusiyyətləri arasında əlaqə aşkar edilmişdir.

Eritrositlərin mexaniki xüsusiyyətlərinin US hemoliz üsulu ilə öyrənilməsi bəzi FAS-ların (antioksidantlar, pestisidlər və bəzi antikanserogen preparatlar) orqanizmin hüceyrələrinin struktur və funksional xüsusiyyətlərinə təsir dərəcəsini öyrənməyə və onların biotibbi praktikada istifadəsi üçün optimal konsentrasiyaları təklif etməyə imkan verir.

Qan hüceyrələrinin US səsləndirməsinin müxtəlif rejimlərinin öyrənilməsi zamanı əldə edilmiş nəticələri insanın qan damarında qan hüceyrələrinin davranış modelinin analoquunu təklif etməyə imkan verir.

Beləliklə, təqdim olunan metodika eritrositlərin yaş tərkibindən, şişin lokalizasiyasından, preparatın konsentrasiyasından, kimyəvi quruluşdan, həmçinin ətraf mühit amillərinin bioloji obyektlərə təsirindən asılı olaraq hüceyrə membranlarının funksional vəziyyətindəki dəyişiklikləri qiymətləndirməyə imkan verir. Bu, biotibbi tədqiqatın müxtəlif sahələrində skrining üsulu kimi ultrasəs tədqiqatının kinetik metodundan istifadə etmək üçün geniş imkanlar yaradır.

## NƏTİCƏLƏR:

1. İlk dəfə olaraq eritrositlərin mexaniki davamlığının dəyişməsinin kəmiyyət xarakteristikaları ətraf mühitin bir sıra fiziki-kimyəvi parametrlərindən: US tezliyindən və intensivliyindən, eritrositlərin miqdarından, hemoglobinin tərkibindən, hüceyrələrdə zülalın ümumi miqdarından və eritrositlərin çökmə sürətinin göstəricisindən asılılığı müəyyən edilmişdir. Hüceyrə membranlarına US təsirinin ən optimal rejimi müəyyən edilmişdir ( $f = 0,88$  MHz tezliyində,  $J = 0,2-0,4$  W / sm<sup>2</sup> intensivliyində).

2. Eritrositlərin US hemolizinin kinetik metodundan istifadə edərək bir sıra membran-aktiv birləşmələrin qoruyucu təsir dərəcəsi təyin edilmişdir. Müxtəlif polienlər: amfoterisin B, levorin və onların törəmələri, nistatin, etruskomisin, mikoheptin, filipin ilə modifikasiya olunmuş eritrositlərin struktur xüsusiyyətlərində dəyişikliklərin təhlili aparılmışdır.

3. Antioksidantlar – oksipiridinlərin törəmələri emoksipin və mexidol tədqiq olunan suspenziyalarda  $1 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-6}$  M konsentrasiyada US mexaniki təsirinə eritrosit membranlarının müqavimətini 35-45% artırdığı göstərilmişdir.

4. Məlum olmuşdur ki, eritrositlərlə qarşılıqlı əlaqədə olan polienlər onların membranlarının fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərində struktur-konsentrasiya dəyişikliklərinə səbəb olur. Antibiotikin aşağı konsentrasiyalarında  $10^{-6}$  M amfoterisin B və levorin ilə membranın sabitləşməsi effekti müşahidə olunur və yüksək konsentrasiyalarda isə, levorin istisna olmaqla, tədqiq edilən antibiotiklər zəif hemolitik agentlərdir. Müəyyən edilmişdir ki, antibiotiklər eritrosit hüceyrələrinə nüfuz edərək hemoglobinin molekullarını kimyəvi cəhətdən dəyişdirərək onun denaturasiyasına səbəb olur. Eritrositlərin müqavimətinin dəyişməsinin xarakteri aktiv modifikatorun kimyəvi təbiəti, onun konsentrasiyası və hüceyrə ilə qarşılıqlı təsir müddəti ilə müəyyən edilir. Məlum olmuşdur ki, propamfosin və levoridon  $5 \cdot 10^{-6}$  mol/l -  $5 \cdot 10^{-5}$  mol/l konsentrasiyada eritrositlərin membranlarında bərpə olunmayan dəyişikliklərə səbəb olur.

5. Göstərilmişdir ki, bir sıra birləşmələrin US dalğaları sahəsində birləşmiş təsiri qoruyucu xüsusiyyətlərə malikdir. Antioksidantlar emoksipin və mexidol  $1 \cdot 10^{-4}$  -  $1 \cdot 10^{-5}$  M konsentrasiyası tədqiq olunan süspenziyalarda US-in mexaniki təsirinə eritrosit membranlarının müqavimətini 35-45% artırır.

6. Dimetil sulfoksid və etanolun iştirakı ilə eritrosit membranlarının funksional vəziyyətinin kontrol üsulu işlənib hazırlanmışdır. Etanolunaşağı konsentrasiyalarında membranların güclənməsi qeyd olunur, etanolun konsentrasiyasının artması ilə isə eritrosit membranlarının vəziyyətinin pisləşməsi müşahidə olunur.

7. İlk dəfə olaraq normal və patoloji şəraitdə US hemolizinə davamlılığına görə qan eritrositlərinin faizlə paylanması tədqiq



edilmişdir. Məlum olub ki, qan dövrənində yaşına görə gənc olan eritrositlər US və turşu hemolizinə ən çox müqavimət göstərirlər. Eritrositlərin US-ə mexaniki davamlılığının artması ilə periferik qanda artan sayda gənc eritrositlərin yığılması və assit formasında limfaleykosun inkişafında onların müqavimətinin artması arasında əlaqə aşkar edilmişdir. Şiş prosesinin kinetikasının müəyyən mərhələlərinə uyğun gələn eritrositlərin mexaniki davamlılığının dəyişikliyinin ikifazlı xarakteri aşkar edilmişdir. Göstərilmişdir ki, siklofosamid davamlılıq parametrlərinə – hemolizin vaxtı və sürətinə təsir etmədən şişin inkişafını ləngidir. Qırmızı qan hemolizinin kinetik xüsusiyyətləri eksperimental şişin inkişafını müəyyən edən və eritrosit membranlarında dəyişiklikləri diaqnoz etməyə imkan verəcək əlavə meyarlar kimi təqdim edilə bilər.

8. Amfoterisin B, levorin və onların alkil törəmələrinin şiş prosesinin inkişafına əhəmiyyətli dərəcədə maneə törətdiyi ilk dəfə aşkar edilmişdir. Eyni zamanda, davamlılıq qrupu üzrə eritrositlərin paylanması azdavamlı eritrositlərin artmasına doğru dəyişməsi göstərib. Qırmızı qan hemolizinin kinetik xüsusiyyətləri eksperimental şişin inkişafını müəyyən edən əlavə meyarlar kimi təqdim edilə bilər. Müəyyən edilmişdir ki, 20-40 mkq/ml dozada metalləşdirilmiş levorin C6 və HeLa sırasının şiş hüceyrələrinə təsir etdikdə şiş əleyhinə effekt təsir göstərir ki, bu da hüceyrələrin sağ qalma dərəcəsinin dayandırılmasında özünü göstərir. 40 mkq / ml konsentrasiyada amfoterisin B HeLa şiş hüceyrələrinin sağ qalmasını 20 mkq / ml doza ilə müqayisədə cüzi azaldır, 20 və 40 mkq / ml dozalarda C6 şiş hüceyrələrinin sağ qalmasına təsir göstərmir.

9. *In vivo* qan dövrənində hüceyrələrin məhv edilməsinin analoqu kimi *in vitro* US sahəsində onların mexaniki məhv edilməsi modeli təklif olunur. Göstərilmişdir ki, həm US sahəsində (burağan axınları, tərpənmə gərginlikləri, mikro axınlar), həm də qan damarlarında hərəkət zamanı (sürtünmə, toqquşmalar, burulğan hərəkətləri, pulsasiya) mexaniki amillər hüceyrələrə təsir göstərir. Görünür ki, US təsirinin müxtəlif rejimlərində hüceyrələrin müqaviməti ilə qan dövrənində davranışları arasında korrelyasiya var ki, bu da qan axınının müxtəlif hissələrində eritrositlərin davranışının bir modeli kimi təqdim edilə bilər.

## PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Qırmızı qan hüceyrələrinin vəziyyətinin öyrənilməsi üçün təklif olunan kinetik üsul hüceyrə və lipid membranlarının funksional imkanlarını müəyyən etmək üçün klinik şəraitdə tətbiq oluna bilər.

2. Bu üsul bir sıra makrolakton birləşmələrinin eritrositlərin membranlarına təsirinin effektivliyini proqnozlaşdırmağa imkan verir, yəni tibbin və xalq təsərrüfatının müxtəlif sahələrində tələb olunan ən təsirli preparatların axtarılmasına çıxış imkanı verir.

3. Təklif olunan üsul əhalinin müayinə edilməsi zamanı orqanizmdə ən çox yayılan patoloji prosesləri (onkoloji, ürək-damar) müəyyən etmək üçün skrinq üsulu kimi istifadə oluna bilər.

4. US dalğalarının təsiri altında fizioterapevtik rejimin səsləndirmə sahəsində eritrositlərin davranışı onların qan dövranının müxtəlif hissələrində davranışlarının analoqu kimi modelləşdirilmişdir.

## DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ DƏRC EDİLƏN ELMİ ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI

1. Султанова Г.Г., Касумов Х.М. 1995. Ультразвуковой гемолиз эритроцитов в присутствии ПА. Научно-практическая конференция “Физика-95”, АГУ, Баку.с. 56.
2. Kasumov Kh. W., Samedova A.A. Sultanova G.G. The investigation on structure of organization and funktion of polyene antibiotics in bilayer lipid membrans Cell Biiologu Processing The 2-nd International Confrance, Baku 1996, p.41-43.
3. Sultanova G.G KasumovKh. W. et al. Ultrasound haemol. of red blod cells in thepresenre of physiologically active substayenТрудынаучнойконференцииипосвященнойпамятипр оф.ТМамедова 1999, Бакус.115-116.
4. Kasumov Kh.M., Sultanova G.G., Samedova A.A The effect of polyene antibiotics on the cell and lipid membranes. Сб. раб. Аз-го Биофиз общ-ва, Баку, 2002,166-169.
5. Касумов Х.М., Султанова Г.Г., Самедова А.А., Гусейнова

- К.Ф. Растительные токсины-основа для создания новой группы лекарственных препаратов В мат. конф. БГУ, посвящ. 100-летию Мирали Ахундова «Перспективы развития экспериментальной биологии» Баку, 2002, р. 119-120.
6. Султанова Г.Г., Самедова А.А., Гусейнова К.Ф., Касумов Х.М. 2002. Возможные механизмы действия полиеновых антибиотиков на эритроциты. Сб.тр. Биофизического общества, БГУ, Баку, с. 187-193.
  7. Султанова Г.Г., Самедова А.А., Гусейнова К.Ф., Касумова Х.М. Взаимодействие ПА с эритроцитарными мембранами Труды Института Физиологии НАНА, Матер. конфер. посвященной 80 летию Ш. Тагиева, 2002 с. 370-375
  8. Kasumov Kh.M., Sultanova G.G., Samedova A.A. Plant toxins the source of raw materials for drug's preparation Сб. раб. Аз-го Биофиз. общ-ва, Баку, 2003
  9. Султанова Г.Г., Касумов Х.М. Использование метода ультразвукового гемолиза для изучения действия полиеновых антибиотиков на мембраны эритроцитов Матер. конференции Азербайджанский Независимый Университет 2004 с.28-30.
  10. Самедова А.А., Султанова Г.Г., Касумов Х.М. Механизм действия полиеновых антибиотиков на бислойные фосфолипидные мембраны Матер. конференции Азербайджанский Независимый Университет, 2003, с116-117.
  11. Касумов Х.М., Султанова Г.Г., Самедова А.А. Исследование взаимодействие растит. токсинов с липидными мембранами, ЦитологияРоссия, 2004 т.47, №10, 968-969.
  12. Sultanova G. G., Kasumov Kh. M., Samedova A.A., Zeynalova N.M., Abdullayev X.D. The effect of some physiologically active substances on erythrocyte membranes in normal state and tumour pathology” XVII Ulusal Bioloji Kongresi 4 Sektionsuzlu, Poster ve Serbest Bildiri Ozetleri, 21-24, Haziran 2004. Cukurova Universiteti. Adana 7-8.
  13. Samedova A.A., Sultanova G.H., Kasumov Kh.M. 2006.

- Membrane-active polyene macrolide filipin, its properties, mechanism of its activity on cell membranes. Конференция «Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений», посвященная 75-летию ВИЛАР (Всесоюзный НИИ Лекарственных и Ароматических растений) и 55-летию Ботанического сада Института. Сборник трудов, т. 17, с. 530-534.
14. Султанова Г.Г., Самедова А.А., Касумов Х.М. 2006. Ингибирующее действие полиеновых антибиотиков и пестицидов на стойкость плазматических мембран. Межд. Научная Конференция «Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений», посвященная 75-летию ВИЛАР (Всесоюзный НИИ Лекарственных и Ароматических растений) и 55-летию Ботанического сада Института. Сборник трудов. т. 17. с. 509-514.
  15. Султанова Г.Г., Самедова А.А., Касумов Х.М., Гусейнова К.Ф. Индуцированный гемолиз эритроцитов в присутствии полиеновых антибиотиков Межд. научн. конф. «Молекулярные. мембранные и клеточные основы функционирования биосистем». VII Съезд ВООФиБ Минск, 2006, Т2, с.252-256.
  16. Султанова Г.Г., Гусейнова К.Ф. Влияние ряда ФАВ (физиологически активных веществ) на структуру и функции мембран эритроцитов В сб «Труды института ботаники НАНА» 2006, том XXVI, стр.403-408.
  17. Курбанов О.Г., Самедова А.А., Султанова Г.Г., Гусейнова К.Ф., Ибрагимова В.Х., Мамедов Г., Касумов Х.М. 2007. «Механизм действия полиеновых макролидных антибиотиков природного происхождения. Практические аспекты их использования». Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы фитодизайна». Россия. Белгород, с. 167-170
  18. Самедова А.А., Султанова Г.Г., Гусейнова К.Ф., Салимова А.М. Мембраноактивный полиеновый антибиотик филипин и механизм его действия на биологических объектах. Межд. научно-практ. Конфер. «Актуальные проблемы экологии и в

- Казахстане и сопредельных территориях». Павлодар, Казахс., октябрь, 2007 с.70-73.
19. Samedova A.A., Sultanova G.G., Kasumov Kh. M., Kurbanov O.H., Huseynova K.F. 2007. "Mechanizm of transport system of ions and organic substances in to muscle cell by polyene antibiotic levorin and its derivatives" Международный симпозиум «Природные катаклизмы и глобальные проблемы современной цивилизации» Баку, р. 514-517.
  20. Kh. Gasimov, A.Mamedov, G.Sultanova, A.Samedova, R. Babaev, V. Ibragimova, N. Zeynalova. "A study of molecular-genetic and pharmacological characteristics of Saffron species. Пушкино, 2007. Международный симпозиум «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования», с.146-148.
  21. Султанова Г.Г. Концентрационная зависимость действия сверхмалых доз ряда полиеновых антибиотиков ПА на мембраны эритроцитов IV Международный симпозиум «Механизмы действия сверхмалых доз», Москва, 2008 с.103-104.
  22. Самедова А.А., Касумов Х.М., Султанова Г.Г. 2008. Механизм действия полиенового мембраноактивного антибиотика филипина. Биохимические аспекты его изучения на клеточных мембранах. Межд. Конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии», Ж. Успехи современного естествознания, № 9, с. 99-101.
  23. Султанова Г.Г., Самедова А.А., Касумов Х.М. 2007. Гемолиз эритроцитов при комбинированном действии ультразвуковых волн и полиеновых антибиотиков. - Журнал «Антибиотики и химиотерапия» (Россия), № 9-10, с. 9 -13.
  24. Самедова А.А., Султанова Г.Г., Гусейнова К.Ф. Салимова А.М. Мембраноактивный полиеновый антибиотик филипин: Биохимические и биофизические аспекты его изучения и применения в медицине. В сб.: «Теоретические аспекты биохимии и биотехнологии растений» III Межд.Конф. Минск, 2008 с.496-499.

25. Самедова А.А., Султанова Г.Г. Гусейнова К.Ф., Салимова А.М. Механизм действия полиенового антибиотика филипина на клеточные и липидные мембраны. Мат. Межд. Конф. «Ботанические сады в 21 веке», Белгород, 2009, с.379-381.
26. Султанова Г.Г. Влияние ряда мембрано активных препаратов на структуру и функции мембран эритроцитов. Материалы IV Международной научно - практической конференции «Наука и современность – 2010» Новосибирск 2010
27. Султанова Г.Г. Влияние антиоксидантов и полиеновых антибиотиков на механические свойства мембран эритроцитов, Материалы VIII Международной конференции «Биоантиоксидант» Москва 2010 с. 450-452.
28. Султанова Г.Г. Современные представления о механизме действия ультразвука на клетки и клеточные структуры, Известия АН Азербайджана серия биолог., 2010, №1-2, с.129-136.
29. Sultanova G.G., Hüseynova K.F. Ultra şəx hemoliz usulunun biofiziki tədqiqatlarda istifadə olunmasının aktuallığı, AMEA Botanika İnstitutu toplusu XXXI cild 2011 s.364-368.
30. Султанова Г.Г., Гусейнова К.Ф. Защитный эффект ряда антиоксидантов в условиях гемолиза и механического стресса, Материалы Международной конференции «Актуальные проблемы использования полезных растений» Баку, 2011, с. 222-225.
31. Ибрагимова В.Х., Алиев Н.Н., Самедова А.А., Султанова Г.Г., Касумов Х.М. 2012. Низкомолекулярный пептид-антибиотик, обладающий высокой эффективностью действия на вирусные, грибковые и стафилококковые инфекции. В материалах Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологической и химической экологии. Москва, с. 198-201.
32. Ибрагимова В.Х., Самедова А.А., Султанова Г.Г., Касумов Х.М. 2012. Антивирусное и антигрибковое действие антибиотика инфанвир при заболевании овощных культур.

- Известия НАНА, Серия биологических наук, т. 67, №2, с. 34-37.
33. Султанова Г.Г., Самедова А.А., Касумов Х.М., Гусейнова К.Ф., Анализ механизмов биологического действия ультразвука. Материалы Международной конференции «Сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине» Санкт-Петербург 2-5 июля 2012г., т 2.с.196.
  34. Gasimov Kh. M., Sultanova G.G, Samedova A., Ibragimova V. 2013. The Development of Molecular Trans-Membrane Channel Systems for Delivery Ions and Carbohydrates to Heart Muscle Cells at Pathology. EUFEPS European Federation for Pharmaceutical Sciences, 5<sup>th</sup> World Conference on Drug Absorption, Transport and Deliver (WCDATD): Responding to Challenging Situations, Uppsala, Sweden, p. 59.
  35. Султанова Г.Г.Самедова А.А., Гусейнова К.Ф. Анализ механизмов биологического действия ультразвука (на примере ультразвукового гемолиза) Мат. III Росс. Онколог. Конгресса, Ж.Злокачественные опухоли (The Journal of Malignant Tumour) Москва 2013, №2 (6), с.180-181
  36. Самедова А.А., Касумов Х.М., Султанова Г.Г., Гусейнова К.Ф., Курбанов О.А. Изменение функциональной деятельности клеточных мембран под действием полиеновых антибиотиков. В Мат. I Межд. Научн. Конф. «Лекарственные растения. Фундаментальные и прикладные проблемы. Новосибирск 2013, с.402-405.
  37. Султанова Г.Г. Модель гемолитической стойкости эритроцитов к воздействию ультразвука в эксперименте и клинике Ж. Злокачественные опухоли (The Journal of Malignant Tumour) Материалы XVIII Российского Онкологического Конгресса Москва 2014, №3 (10), с.284-285.
  38. Султанова Г.Г. Изменение качественного состава эритроцитов при различных стрессах Мат. Научн. Конфер. Посвящ.80-летию Биол. Фак. БГУ, 2014, с.260-264.
  39. Ibragimova V. Kh., Samedova A.A, Sultanova G.G., Gasimov Kh.M. The antiviral and antifungal action INFANVIR antibiotic

- at the vegetable crops. The First European Conference on Biology and Medical Sciences “East-West” Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH, Vienna, Austria, 2014, p. 45-50.
40. Султанова Г.Г. Стабилизирующее действие ряда ФАВ (антиоксиданты и антибиотики) на эритроциты в условиях гемолиза и механического стресса, Современная микология в России В Материалах III Международного микологического форума Москва 2015 14-15 апреля с.390-391.
  41. Султанова Г.Г. О механизмах действия ультразвука в условиях кавитации International Journal of Gafqaz University 2015 v 3, № 1, p 109-116.
  42. Султанова Г.Г. Изменение качественного состава эритроцитов при различных стрессах в Мат. конференции «Перспективы развития экспериментальной биологии, посв. 80-летию факультета биологии БГУ, 2014, с.261-264.
  43. Sultanova G.H. Combined Action of Ultrasonic Waves and Polyene Antibiotics on Cell Membranes. Conference AMEA-nın Botanika İnstitutunun 80 illik yubileyinə həsr edilmiş Beynəlxalq Konfrans “İnnovative Approaches to Conceration of biodiersity, 2016, October 2-4, p.118.
  44. Султанова Г.Г. Использование ультразвука в физиотерапевтическом режиме для исследования состояния тканевых структур, Сборник трудов института ботаники посвященный 80-летию Института Ботаники НАНА, 2016, т.2, с.95-99.
  45. Sultanova G.G., Baghirova A.A., Gasimova K., Pasazae T.J., Tagizade T.P. Effekt of some polyene antibiotics on cancer cell AMEA Xəbərlər (biologiya və tibb elmləri) 2016, cild 71, №3, səh.113-117.
  46. Samedova A.A., Sultanova G.H. Modern Conceptions About Levorin A and its Derivatives Action in Cell and Bilayer Lipid Membranes International Journal of Science and Research, 2016.V.5, Issue 4, p. 2276-2279, IFCop.6,4.
  47. Sultanova G.G., Samedova A.A., Gasimova V.Kh., Nikolayevic



- G.N The action of some antineoplastic medicines on growth and metabolism of tumor cells *in vitro* 2017 SYLWAN Journal, 161(1), P161-169, IF TR 0,243.
48. Султанова Г.Г. Влияние злокачественных новообразований на структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов. Новости медико-биологических наук, Международная научная конференция «Фундаментальные и прикладные науки медицине» 6 окт. 2017 г. Минск Беларусь, с.104-105.
  49. Султанова Г.Г. Биофизические механизмы действия ПАполиеновые антибиотики на мембраны эритроцитов Современная Микология в России Мат. IV Съезда Микологов России, Москва, 2017 Т.7, с 278-280.
  50. Султанова, Г.Г. Касумов Х.М. Действие некоторых полиеновых антибиотиков на мембраны эритроцитов Новости медико-биологических наук В б.тр. Межд. конф. Фундаментальные науки – медицине, Минск, 2017с.105-106.
  51. Султанова Г.Г., Гасымова В.Х. Гемолитический эффект эритроцитов, индуцированный ультразвуком и полиеновыми антибиотиками с установленной химической структурой В Мат. Конференции посв. 90-летию акад. В. Дж. Гаджиева, Баку, 2018, с.283-286.
  52. Султанова Г.Г. Сравнение механизмов трех видов гемолиза: ультразвукового, химического и осмотического Сб. Тр.Международной конференции посв. 95-летию акад. В.Ю. Ахундова Баку 2017с.316-321.
  53. Багирова А.А., Султанова Г.Г.Создание противогрибковых антибиотиков нового поколения. Современный подход к решению проблемы антибиотикорезистентности при кандидозных инфекциях. Симпозиум по микологии посвященный 120–летию академика В.И.Ульянищева, Баку 2018, с.86.
  54. Султанова Г.Г., Касимова В.Х. Динамика изменения физико-химических свойств эритроцитов при онкопроцессах и действии полиеновых антибиотиков. The

- Scientific Heritage Budapest, Hungary No 19 (2018) P.15-19.
55. G.H.Sultanova, V.Kh.Qasimova, T.C.Pashazde, Corresponding membeof ANAS Kh. M.Kasumov The action of ultrasoundwaves and polyene antibiotics on red blood cells. The reports of National of Sciences of Azerbaijan 2018, V.LXXIV, 2, p.58-64.
  56. В.А.Вайнштейн, Л.Н.Николаевич, Г.Г.Султанова, А.А.Багирова, Т.Дж. Пашазаде, В.Х. Гасимова, Т.П. Тагизаде, Х.М.Касумов. Действие химически трансформированных макроциклических полиеновых антибиотиков на опухолевые клетки Ж. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2018, т. 166, №12, с.695-700 IFTR 0.634.
  57. Султанова Г.Г., Багирова А.А., Рагимов Н.Р., Николаевич Л.Н. Действие некоторых макролидных антибиотиков *in vitro* на стойкость эритроцитов, пролиферацию и метаболизм злокачественных клеток. Ж.Гематология и трансфузиология, 2018, Мат. IV Конгресса гематологов России, Москва, V63, т.1, 1, с.184-185.
  58. V.A. Vainshtein, L.N. Nikolayevic, G.H. Sultanova, A.A. Baghirova, T.J. Pasha-zade, V.Kh. Gasimova, T.P. Tagi-zade, Kh.M.Kasumov. The action of chemically transfor medmacrocyclipolyene antibiotics on tumor cells Bulleten of Eksperimental biology and medicine 2019 V 166, №2, с.735-739 IFTR0.576 (2018).
  59. Султанова Г.Г., Рагимов Н.Р. Влияние ионизирующего излучения на функциональное состояние мембран эритроцитов при онкозаболеваниях. Мат. Межд. научн. конференции «Фундаментальные и прикладные науки медицине» Минск,2018, с.98-99.
  60. Султанова Г.Г., Багирова А.А., Рагимов Н. Р., Николаевич Л.Н. Действие некоторых макролидных антибиотиков *in vitro* на стойкость и пролиферацию и метаболизм злокачественных клеток Ж. Геатология и трансфузиология. Мат.IV Конгресса Геатологов России, Москва 2018,63,1, с.184-185.

61. Султанова Г.Г. Модель поведения эритроцитов в кровяном русле. 2019. Материалы VI Съезда Биофизиков России, Сочи, 2019, т.2, с.77-78.
62. Султанова Г.Г. О механизмах изменения активности АХЭ-азы эритроцитов некоторыми пестицидами. В мат. Конф «Физико-химическая биология как основа современной медицины». Минск, 2019, т.2, с.102-104.
63. Sultanova G.G. Analysis of the mechanisms of action of ultrasound on biology cells Ж.Евразийского Союза Ученых, Польша 2019, 7, (64), p.18-23 ISSN 2411-6467.
64. Султанова Г.Г. К вопросу о механизмах лечебного действия ультразвука при механических нарушениях органов и тканей организма. Ж. Биомедицина, 2020, №4, с.96.
65. Sultanova G.G. About of Mechanisms of Change in the Activity Acetylcholinesterase of Erythrocyte by Some Pesticides and Antioxidants, 2020, Journal of Integrated OMIKS, Speashial V. 9, Issue 4p. 14-19 DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.6.66.
66. Султанова Г.Г. Анализ действия сил в ультразвуковом поле на эритроциты как модель их поведения в сосудистом русле Journal Human Biology University Press, 2021 ISSN 0018-7143E-ISSN 1534-66172018 I Fr: 1.061H-Index: 46.
67. Султанова Г.Г., Касумов Х.М. Анализ состояния эритроцитов в диагностике COVID-19, Конференция отделения Биол.наук Баку 2020
68. Султанова Г.Г. Анализ механизмов гемолитического действия полиеновых антибиотиков на мембраны эритроцитов, Севастополь, БФФХ, Ж. Актуальные вопросы биологической физики и химии, 2020
69. Султанова Г.Г., Рагимов Н.Р., Касумов Х.М. Анализ действия макролактонных соединений с известной структурой молекулы на мембраны плазматических и опухолевых клеток *in vitro* Международный научный конгресс на тему «Современные проблемы фармации», посвященный 90-летию Азербайджанского медицинского университета (АМУ) и 80-летию Фармацевтического образования в Азербайджане, 2021, с.351-356.

70. Султанова Г.Г., Касумов Х.М. Физико-химические свойства мембран эритроцитов при взаимодействии с полиеновыми антибиотиками в поле действия ультразвуковых волн. Ж. Биофизика, 2021, т. 66, №2, с.302-311 (Scopus): 0.516 (2017).
71. Sultanova G.G. Kasumov H.M. Physico-chemical properties of erythrocyte membranes in interaction with polyene antibiotics in the field of action of ultrasonic waves. J. Biophysics, 2021, T. 66., 2, p 255-263. WoS: 0.516. IF DOI: 10.1134/S0006350921020238.
72. Kh. Kasumov, V.Qasimova, G.Sultanova et al To the way to increasing the biological activity of polyene antibiotics on the sterol containing lipid membranes European Biophysics Journal, BIOPHYSICS LETTERS, IN PRESS, 2021 Impact factor (RSCI): 2,236.
73. Султанова Г.Г. Анализ возможных последствий лизиса эритроцитов под влиянием каналообразующих гемолитиков *in vivo*. Qarabaqın biomüxtəliflyi torpaq və su ehtiyatları: keçmiş, bu günü və gələcəyi AMEA onlayn Konfrans 20-21 may 2021-ci il, səh 88.
74. Bağırova A.Ə., Sultanova G.H., Qasımova V.K. Makrolakton polien birləşmələrin patogenlərə və klonogen hüceyrələrinə təsiri “Muasir aqrar və biologiya elmlərinin aktual problemləri: global çəğirişlər və innovativalar”. Vittual Beynəlxalq elmi-praktiki konfrans toplusu. Bakı, 2022 (в печати)
75. Sultanova G.H., Mammadova Kh.R. Analysis of the action of ultrasound field on erythrocytes – as a model of their behavior in the vessel 11th Intern. Conferen.arhievement and challenges in biology devoted to 120<sup>th</sup> anniver. of professor Mirali Akhundov october 13-14, 2022 Baku State University.p. 88-89.
76. Sultanova G.H., Mammadova Kh.R., Combined use of polyene antibiotics and ultrasound in fundamental and practical medicine Inter. J. of Natural Medicine and health Science. Conf. on Biomedical and Pharmaceutica August 27-28, 2022 p.31-32.

Dissertasiyanın müdafiəsi "23" dekabr 2022 tarixində saat 14<sup>00</sup> da Bakı Dövlət Universiteti nəznində fəaliyyət göstərən БЕД 2.31 BirdəfəlikdDissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1073/1, Bakı şəh., Akademik Zahid Xəlilov küç. 33, BDU əsas bina, IV mərtəbə, Elmi kitabxana.

Dissertasiya ilə Bakı Dövlət Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Bakı Dövlət Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir (<http://elibrary.bsu.edu.az>).

Avtoreferat "22" "noyabr" 2022 tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 17.11.2022

Kağızın formatı : A5

Həcm:77294

Tiraj: 30