AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

DİAMİDFOSFAT VƏ ANTRASİKLİNLƏR QRUPUNDAN OLAN BƏZİ SİTOSTATİKLƏRİN DÖLÜN PRENATAL İNKİŞAF DÖVRÜNƏ TƏSİRİNİN MÜQAYİSƏLİ FARMAKOLOJİ TƏDQİQİ

İxtisas: 3209.01 – "Farmakologiya, klinik farmakologiya"

Elm sahəsi: Tibb elmləri

İddiaçı: **Milana Faiq qızı Heybətova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

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

BAKI – 2026

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

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

Rəsmi opponentlər: professor, doktor
Halis Süleyman

tibb elmləri üzrə fəlsəfə doktoru
İldırım İdris oğlu Babayev

tibb elmləri üzrə fəlsəfə doktoru
Abbas Əli oğlu Bağırov

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

Dissertasiya şurasının sədri: əməkdar elm xadimi,
tibb elmləri doktoru, professor
Sabir Cahan oğlu Əliyev

Dissertasiya şurasının katibi: biologiya elmləri üzrə fəlsəfə doktoru,
dosent **Aqil Həsən oğlu Orucov**

Elmi seminarın sədri: tibb elmləri doktoru, professor
Vəli Yadulla oğlu Əsmətov

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ TİBB UNİVERSİTETİ

İMZANI TƏSDİQ EDİRƏM
Azərbaycan Tibb Universitetinin
ELMİ KATİBİ
Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Rəşad Şəmsəddin oğlu Talışınskiy
"22" 05 2026 il

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Statistika göstərir ki, yaşadığımız dövrün ən böyük bəlalarından biri olan onkoloji xəstəliklərin baş vermə tezliyi hər ötən gün yüksələn xətt üzrə artmaqda davam edir[1]. Hər il dünyada minlərlə insanın müxtəlif mənşə və lokalizasiyalı onkoloji xəstəliklərə tutulma halı qeydə alınır. Bu xəstəliklərin 2030-cu ilə qədər sayının iki dəfəyə qədər artaraq 20 milyon nəfərə çatacağı, xəstəlikdən ölüm hallarının da 6 milyon nəfərdən 12 milyon nəfərə qədər yüksələcəyi ehtimal edilir[2]. Etiopatogenezində düzgün olmayan qidalanma, piylənmə, az hərəkətlilik, zərərli vərdişlər (məs. tütün, alkohol, narkotik qəbulu), xarici faktorlar (məs. radiasiya, sənaye tullantıları), irsiyyət, virus, depressiya, immunitetin zəifləməsi və s. kimi faktorlara üstünlük verilsə də, bu günə qədər onkoloji xəstəliklərin etiologiyası elmə məlum olmadığına görə onların etiotrop müalicəsi yoxdur[3].

Bütün dövrlərdə olduğu kimi, müasir dövrümüzdə də praktik təbabətdə bu xəstəliklərin müalicəsində cərrahi müdaxilə, kimya terapiya və radioterapiyanın əvəzsiz rolu da danılmaz faktordur[4]. Onkologiya praktikasında kimya terapiya erasının başlanmasından 70 ildən artıq bir müddət keçsə də bu müalicə metodları ilə də arzu olunan nəticələri əldə etmək mümkün olmamışdır.

Çox da böyük olmayan bu zaman kəsiyində müxtəlif mənşə və lokalizasiyalı onkoloji xəstəliklərin müalicəsi məqsədilə arzu olunan terapevtik effektə təminat verən xeyli adda şiş əleyhinə

---

[1] Макимбетов, Э.К. Эпидемиология рака в мире / Э.К.Макимбетов, Р.И.Салихар, А.М.Туманбаев [и др.]// Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id =29718 (дата обращения: 03.03.2025).

[2] Əmiraslanov, Ə. Onkoloji Ginekologiya, Monoqrafiya / Əmiraslanov, Ə., Qazıyev A., İbrahimov, Ə. Şərq-Qərb ASC Nəşriyyat və Poliqrafiya, Bakı 2024, 1104 səh. p. 81-133.

[3] McGettigan, M. Cancer in pregnancy: treatment effects. / M. McGettigan, K. Thomas, A. Kamath //Abdom Radiol (NY). 2023; 48 (5): 1774–1783.

[4] Esposito, S. Chemotherapy against cancer during pregnancy. A systematic review on neonatal outcomes. /S. Esposito, R. Tenconi, V. Preti [et al.] //Medicine (Baltimore). 2016; 95 (38): 1–6.

aktivliyə malik olan dərman preparatları alınmışdır. Hazırda onkologiya təcrübəsində bu preparatlardan mono- və kombinasiyalı şəkildə uğurla istifadə olunur. Arzuolunan haldır ki, kimya terapiyanın tətbiqi ilə onkoloji xəstələrdə üzunmüddətli fəsadsız remissiya halının alınmasına, onların yaşam müddətinin nəzərəçarpacaq dərəcədə uzanmasına nail olmaq mümkün olmuşdur. Digər tərəfdən, bu preparatların demək olar ki, hamısı yüksək toksiki təsir xüsusiyyətlərinə malik, istər patoloji proses, istərsə də makroorqanizmə münasibətdə qeyri-selektiv birləşmələrdir. Bu dərman maddələrinin hədəfi təkcə orqanizmdə əmələ gələn atipik hüceyrə və toxumalar deyil, eyni zamanda makroorqanizmin özüdür (xüsusən, onun sürətlə artıb-çoxalan hüceyrə və toxumaları, o cümlədən, prenatal inkişaf mərhələsində olan dölün toxumaları)[5].

İstər eksperimental, istərsə də mövcud klinik tədqiqatların nəticələrini özündə əks etdirən ədəbiyyat mənbələri ilə tanışlıq ğöstərir ki, əksər kimyəvi terapevtik dərman preparatları hamilə qadınlara təyin olunduqda müxtəlif hamiləlik və döl patologiyalarına səbəb olmaqla, törənən nəsildə çox ciddi, əksər hallarda korreksiya olunmayan fəsadların inkişaf etməsinə səbəb olur[6]. Şiş xəstəliklərinin son onillikdə xeyli cavanlaşdığını, xüsusən reproduktiv yaş dövrünə təsadüf etdiyini nəzərə alaraq bu istiqamətdə ciddi tədqiqatların aparılması zərurətini qarşıya qoyur.

Bu xəstəliklərin kimyəvi müalicəsində istifadə olunan ən əsas dərman preparatları sırasına diamidfosfat və antrasiklinlər qrupundan olan şiş əleyhinə maddələr aid edilir. Hazırda birinci qrupun əsas nümayəndələrindən biri siklofosfamid, ikinci qrupun əsas nümayəndələrindən biri isə doksorubisindir. Hər iki preparatın onkologiya praktikasında ən zəruri kimyavi terapevtik müalicə vasitələri olmalarına baxmayaraq onların da xüsusən təkrari qəbulda törədə biləcəyi fəsad və əlavə effektlərinin molekulyar mexanizmi tamamilə aydınlaşdırılmamış və əhatəli tədqiq olunmamışdır. Qeyd olunan

---

[5] Liu, P. Optimization of drug scheduling for cancer chemotherapy with considering reducing cumulative drug toxicity. / P. Liu, Q. Xiao, S. Zhai [et al.] // Heliyon, volume 9 (6) — 2023, Jun 15. Источник: ncbi.nlm.nih.gov

[6] Паукер, В. Онкологические заболевания и беременность. Онкогинекология 2017. № 4. С. 59-67.

istiqamətdəki mövcud boşluqların dəyərləndirilməsinin həlledici şərti, bu preparatların klinik istifadəsi, xüsusən, terotogen, mutagen, konserogen, embriotoksiklik kimi əlavə və toksiki effektlərinin daha dərindən öyrənilməsi eksperimental farmakoloji korreksiya üsullarının işlənib hazırlanması baxımından prinsipial maraq və aktuallıq kəsb edir. Şiş xəstəliklərinin son onilliklərdə nəzərəçarpacaq dərəcədə cavanlaşdığını nəzərə alsaq, göstərilən istiqamətdə hər iki preparatın təkrari qəbulda xüsusilə reproduktiv funksiyaya təsirinin tədqiqi mühüm əhəmiyyat kəsb edir. Qeyd etdiklərimizi nəzərə alaraq hər iki preparatın mono- və kombinasiyalı istifadəsi fonunda reproduktiv hormonların qatılığına, hamiləliyin baş verməsi, gedişi və dölün prenatal inkişaf dövrlərinə, eyni zamanda orqanlara göstərdiyi mənfi təsirlərin tədqiqi aparılmışdır.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri: Planlaşdırılan tədqiqatın əsas məqsədi siklofosfamid və doksorubisinin hər iki cinsdən olan ağ siçovullarda dozadan asılı olaraq müalicə məqsədilə təyini fonunda reproduktiv hormonların qatılığına, mayalanmaya, hamiləliyin baş verməsi, inkişafına, eyni zamanda hamilə siçovullarda dölün bətndaxili inkişaf mərhələlərinə və postnatal inkişaf dövrlərinə təsirini, eyni zamanda daxili orqanlarda əmələ gətirdiyi morfohistoloji dəyişiklikləri müqayisəli şəkildə tədqiq etməkdən ibarətdir.

Qarşımıza qoyduğumuz məqsədə çatmaq üçün aşağıdakı vəzifələri yerinə yetirdik:

1. Siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə həm erkək, həmdə dişi siçovullara təkrar inyeksiyası fonunda onların qanında reproduktiv hormonların miqdarında baş verən dəyişikliyin müqayisəli öyrənilməsi.

2. Siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə dişi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara təkrar inyeksiyası fonunda doğulan balaların fiziki inkişafında əmələ gələn dəyişikliklərin müqayisəli öyrənilməsi.

3. Siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə dişi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara təkrar inyeksiyası fonunda hamiləliyin əmələ gəlməsi, inkişafı, nəslin pre və erkən posnatal inkişaf dövrlərinə təsirinin müqayisəli öyrənilməsi.

4. Siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə hamilə ağ siçovullara təkrar inyeksiyası fonunda onlarda hamiləliyin gedişi, nəslin pre və erkən posnatal inkişaf dövrlərinə təsirinin müqayisəli öyrənilməsi.

5. Siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə təkrar inyeksiyası fonunda ağ siçovulların daxili orqanlarında əmələ gələn morfohistoloji dəyişikliklərin müqayisəli öyrənilməsi.

Tədqiqat metodları:

Eksperimental tədqiqatlar çəkisi 180-220 qr olan vivariumda adi şəraitdə saxlanılan 350 baş hər iki cinsdən olan cinsi yetişkənliyə çatmış xətti bəlli olmayan ağ siçovullar üzərində aparılmışdır. Bu siçovulların 21-i eftanaziyaya məruz qalmışdır.

Heyvanlar cinslərə uyğun qruplaşdırılmışdır. Hər qrupda 10-20 ağ siçovul olmuşdur. Cütləşdirilmə aparılan zaman dişi və erkək siçovullar qəfəsdə 1:2 nisbətində yerləşdirilir. Mayalanmanın baş verməsi uşaqlıq yolundan götürülən yaxma nümunəsində spermazoidlərin aşkar olunduğu vaxt hesab olunur. Tədqiqatlarda siklofosfamid 10, 20 mq/kq (Rusiya Federasiyası) və doksorubisin 2,5, 5mq/kq (Almaniya) dozasından bir həftə müdətində qarındaxili inyeksiya etməklə hər iki cinsdən olan ağ siçovulların reproduktiv hormonlarının qatılığına, hamiləliyin baş verməsi, gedişi, doğuşdan əvvəlki və doğuşdan sonrakı nəticələrə təsiri, eyni zamanda hamilə siçovullara təyininin hamiləliyin gedişinə təsiri, bununla yanaşı tədqiq olunan sitostatiklərin orqanların morfohistoloji göstəricilərinə təsiri tədqiq edilmişdir.

Tədqiq olunan maddələr təcrübə heyvanlarına parenteral yolla, günün eyni vaxtında (sutkalıq bioritmlərin təsirini minimuma endirmək üçün, günün birinci yarısında - saat 12-yə qədər) doksorubisin həftədə 2 dəfə, siklofosfamid isə 5 gün müddətində təyin olunmuşdur. Nəzarət qrupunda olan heyvanlar eyni şərait və qidalanma rejimində saxlanılmaqla, müvafiq dozada 0,9%-li natrium xloridin izotonik məhlulunu almışlar.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

1 həftə müddətində siklofosfamid və doksorubisin ayrı-ayrılıqda və birlikdə təyin olunmuş hər iki cinsdən olan ağ siçovulların qanında reproduktiv hormonların qatılığı statistik dürüst olaraq

azalır. Bu parametrlərə həm siklofosfamidin, həmdə doksoribisinin təsir gücü, birlikdə istifadə olunan siklofosfamid və doksorubisin kombinasiyasından nəzərəçarpacaq dərəcədə geri qalır.

2. Siklofosfamid və doksorubisinin dişi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara 1-həftə müddətində ayrı-ayrılıqda və birlikdə təyini fonunda onlardan doğulan balaların sağlamlıq və letallıq göstəricilərində, fərqli cins, kəmiyyət tərkibi və fiziki inkişafında ciddi kəmiyyət və keyfiyyət dəyişiklikləri müşahidə edilir. Çarpaz müqayisədə, dozadan asılı statistik olaraq dərinləşən bu dəyişiklər, siklofosfamid və doksorubisinin kombinasiyalı şəkildə təyini fonunda siçovullardan törənən nəsildə özünü kəskin çəkildə göstərir.

3. Siklofosfamid və doksorubisinin dişi, erkək və hər iki cinsdən olan siçovullara 1-həftə müddətində ayrı-ayrılıqda və birlikdə təyini fonunda onlardan törənən balaların kəmiyyət və anatomik göstəricilərində baş verən ciddi dəyişiklik siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda təyini fonunda, siklofosfamid və doksorubisini kombinə olunmuş şəkildə alan siçovullar qrupunun balaları ilə müqayisədə daha zəif intensivlikdə özünü göstərir.

4. Siklofosfamid və doksorubisinin hamilə ağ siçovullara həm ayrı-ayrılıqda, həm də birlikdə təyini fonunda onlarda hamiləliyin gedişi, balaların kəmiyyət və anatomik göstəricilərində müşahidə olunan ciddi dəyişiklik siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda təyini fonunda, siklofosfamid və doksorubisini kombinə olunmuş şəkildə alan siçovullar qrupunun balaları ilə müqayisədə daha zəif intensivlikdə özünü göstərir.

5. Siklofosfamid və doksorubisinin siçovullara 1-həftə müddətində həm ayrı-ayrılıqda, həm də birlikdə təyini fonunda heyvanların daxili orqanlarında ciddi morfohistoloji dəyişikliklər əmələ gəlmişdir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi:

İlk dəfə olaraq siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə təkrar istifadəsi fonunda hər iki cinsdən olan siçovulların qanında cinsi hormonlarının miqdarına və həmçinin doğulan balaların sayına, fiziki inkişafına təsiri kompleks şəkildə müqayisəli tədqiq olunmuşdur. Eyni zamanda tədqiq olunan maddələrin ana orqanlarında əmələ gətirdiyi dəyişiklik müqayisəli histoloji müayinə

olunmuşdur. Tədqiqatların nəticələri sübut etmişdir ki, siklofosfamid dozadan asılı olaraq doksorubisinlə müqayisədə hormonların miqdarını daha çox azaldır. Siklofosfamid və doksorubisinin birlikdə istifadəsi isə daha qabarıq şəkildə cinsi hormonların miqdarının azalmasına səbəb olmaqla, hətta sterilləşmənin əmələ gəlməsinə səbəb ola bilir. Siklofosfamid doksorubisinlə müqayisədə dozadan asılı olaraq doğulan balaların sayına, fiziki inkişafına və s. daha mənfi təsir göstərir. Bunlarla müqayisədə siklofosfamid və doksorubisinin birlikdə istifadəsinin qeyd olunan parametrləri daha çox süstləşdirməsi sübuta yetirilmişdir. Eyni zamanda hamilə siçovullara dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə təyin olunan sitostatiklərin hamiləliyin gedişinə, doğulan balaların sayına, fiziki inkişafına təsiri tədqiq olunmuşdur. İlk dəfə olaraq tədqiq olunan dərman maddələrinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadanasılı olaraq xroniki istifadəsi zamanı onların ağ siçovulların daxili orqanlarında əmələ gətirdiyi morfohistoloji dəyişikliklər tədqiq olunmuşdur.

Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti:

XXI-əsrdə də onkoloji xəstəliklərin sayının artması, eyni zamanda onkoloji xəstəliklərdən əziyyət çəkən şəxslərin daha çox reproduktiv yaş dövründə olması, bu xəstəliklərin bəzi hallarda hamiləlik dövrünə təsadüf etməsi və onların məcburən kimyəvi terapevtik müalicə alması ilə nəticələnir. Nəsiltörətmə yaş dövründə olan cütlüklərdən hər hansı birinin sitostatiklər qrupundan olan dərman maddələrini qəbul etməsi, xüsusilə planlaşdırılmayan hamiləliklər zamanı, hamiləliyin gedişinə nəzarətdə müəyyən, çox ciddi problemlərin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Bu nöqteyi-nəzərdən siklofosfamid və doksorubisini 1 həftə müddətində ayrı-ayrılıqda və birlikdə qəbul edən ağ siçovulların reproduktiv hormonlarının qatılığında, hamiləliyin baş verməsi, gedişi, dölün qüsurlu inkişafına, eyni zamanda ana siçovulların daxili orqanlarında ciddi dəyişikliklərə səbəb olmasının eksperimental yolla sübuta yetirilməsi, sitostatiklər qrupunun reproduktiv funksiyaya mənfi təsirinin təsdiqlənməsi, praktik təbabət üçün xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

Tədqiqatların nəticələrinə əsasən siklofosfamid və doksoribisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadan asılı xroniki istifadəsinin reproduktiv sistemə neqativ təsirinin səbəblərini aşkar etmək və

yaranan zərərli təsirlərin aradan qaldırılmasının eksperimental modelinin işlənib hazırlanması və klinik protokolların hazırlanması istiqamətində ilkin mənbə kimi çox əhəmiyyətlidir.

Aparılan tədqiqatlar, klinik nöqteyi-nəzərdən, onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən hamilə qadınlara və yaxud sitostatiklərlə müalicə alan cütlüklərdən biri və yaxud hər ikisinin, planlaşdırılan hamiləliklər zamanı baş verə biləcək hamiləlik və döl patologiyaları haqqında ilkin məlumatlarının olması və onun qarşısının alınması üçün profilaktik tədbirlərin görülməsinə imkan verir. Alınan nəticələr həmçinin, sitostatiklər qrupundan olan şiş əleyhinə dərman maddələrini, zərurət üzündən qəbul edən hamilə qadınlara onkoloji-ginekoloji nəzarətin planlaşdırılması zamanı, yardımçı vasitə rolunu oynaya bilər. Eyni zamanda aparılan tədqiqatların nəticələri farmakologiya fənninin tədrisi prosesinə daxil edilməklə, dərslik, dərs vəsaiti, metodik işləmə və elmi məqalələr hazırlanarkən, ilkin istinad mənbəyi kimi istifadə oluna bilər.

Aprobasiya və tətbiqi: Dissertasiya işinin ayrı-ayrı fraqmentləri əməkdar elm xadımı, professor Rafiq Əşrəf oğlu Əsgərovun anadan olmasının 85 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransın materiallarında Bakı 2018, əməkdar elm xadimi, "şöhrət" ordenli, tibb elmləri doktoru, professor Qəhrəman Mehdiqulu oğlu Qəhrəmanovun anadan olmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materiallarında Bakı 2025, 9th ınternatıonal İzmır congress on medıcıne, nursıng, mıdwıfery, and health scıences proceedıngs book volume – ıı. 2025, 5th ınternatıonal asklepıos congress on medıcıne, nursıng, mıdwıfery, and health scıences congress proceedıngs book volume – 2. Kosovo 2025, Congress proceedıngs book volume – ıı June 27-29, 2025, Sakarya unıversıty faculty of health scıences, 7th Interational Latın American Scientific Reaarch Congress. June 4-5, 2025, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Peru, 1. Internatıonal Warsaw scıentıfıc research and ınnovatıon congress. 19-22 june 2025. Warsaw- Poland oprabasiya olunmuşdur.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı:

Dissertasiya işinin mövzusu ATU-nun farmakologiya kafedrasının elmi-işlər planının bir hissəsini təşkil edir (Dövlət qeydiyyat nömrəsi №01114090, UOT:61.577.1). Müvafiq bölmələr

üzrə elmi-tədqiqatlar ATU-nun farmakologiya kafedrasında və Elmi Araşdırmalar Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiya işinin həcmi və strukturu.

Dissertasiya 183 səhifədə (ümumilikdə, 223970 işarə) kompüter vərəqində çap edilmişdir və girişdən (13613 işarə), ədəbiyyat icmalından (47170 işarə), tədqiqatın material və metodlarından (7624 işarə), 2 fəsil şəxsi araşdırmadan (III fəsil-50846 işarə, IV fəsil-54154 işarə), yekundan (45710 işarə), nəticələrdən (2722 işarə), praktiki tövsiyələrdən (1630 işarə), ədəbiyyatın siyahısından (43585 işarə) ibarətdir.

Dissertasiya 10 cədvəl və 32 şəkil ilə illüstrasiya edilmişdir. Ədəbiyyat siyahısı 262 mənbəni əhatə edir, onlardan 38 azərbaycan, 120 rus, 110-г isə digər ölkə alimlərinin əsərləridir.

TƏDQİQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadan asılı olaraq təkrar təyini fonunda hər iki cinsdən olan ağ siçovulların qanında cinsi hormonların qatılığında baş verən dəyişikliyin tədqiqi

Siklofosfamidin 10 və 20mq/kq dozasını 1 həftədə müddətinə erkək ağ siçovullara qarındaxili inyeksiya edib 1-həftədən sonra heyvanların quyruq venasından qan götürüb cinsi hormonlardan Tü, Ts, FSH, LH, PL, PG, ER və ED-un qatılığını nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisəli şəkildə tədqiq etdik. Məlum oldu ki, 10mq/kq siklofosfamidin təkrar istifadəsi zamanı erkək heyvanların qanında Tü hormonunun miqdarı nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə 55%, Ts-nun da miqdarı 50,1%, FSH-nun qatılığı 60,3%, LH-nun da miqdarı 62,2% azalmışdır $P<0,001$. PL-nin miqdarı da nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə 29,5%, PG-nun miqdarı 78,7%, ER-un miqdarı 30,6%, ED-un da miqdarı 73,7% statistik dürüst azalmışdır. Siklofosfamidin 20mq/kq dozada təkrari istifadəsi fonunda Tü hormonunun miqdarı nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 73,2%, Ts-nin miqdarı 65,3%, FSH-ın miqdarı 60,4%, LH-nun qatılığı 77,1%, PL-nin miqdarı 52,6%, PG-

nun miqdarı 88,3%, ER-un miqdarı 50,5%, ED-un miqdarı isə 97,8% statistik dürüst azalır.

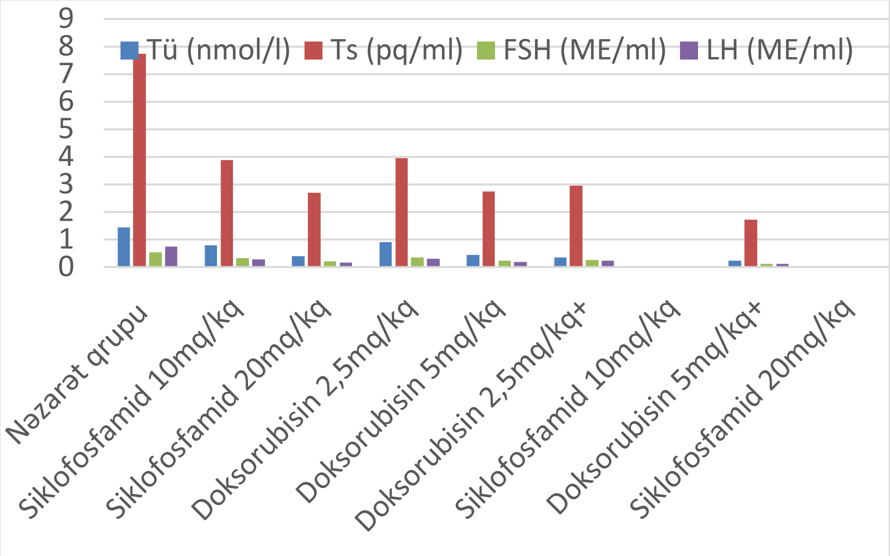
Tədqiqatlarımızı doksorubisinin dozadan asılı olaraq istifadəsi fonunda davam etdirdikdə məlum oldu ki, doksorubisin 2,5mq/kq dozada Tü hormonunun miqdarını 62,06%, Ts-nun miqdarını 50,9%, FSH-nun qatılığını 34%, LH-nun miqdarını 40,5%, PL-nin miqdarını 28,7%, PG-nun miqdarını 21,7%, ER-un miqdarını 23,6%, ED-un miqdarını isə 97,2% statistik dürüst azaldır. Doksorubisinin 5mq/kq dozada təkrari istifadəsi zamanı isə Tü hormonunun miqdarı 70,7%, Ts-nin miqdarı 64,7%, FSH-un miqdarı 56,7%, LH-nun qatılığı 74,4%, PL-nin miqdarı 55,4%, PG-nun miqdarı 88%, ER-un miqdarı 57,6%, ED-un miqdarı isə 97,8% statistik dürüst azalır.

Erkək ağ siçovullara siklofosfamidin 10mq/kq dozasını doksorubisinin 2,5mq/kq dozası ilə, siklofosfamidin 20mq/kq dozasını doksorubisinin 5mq/kq dozası ilə kombinə olunmuş şəkildə təkrar olmaq şərtilə qarındaxili inyeksiya etdikdə nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə Tü hormonunun miqdarı 10mq/kq dozada siklofosfamid və 2,5mq/kq dozada doksorubisinin təyini fonunda 75,9%, Ts-nun da miqdarı 62%, FSH-nun qatılığı 51%, LH-nun miqdarı 67,6%, PL-nin miqdarı 65,6%, PG-nun miqdarı 80,1% ER-un miqdarı 61,2%, ED-un miqdarı isə 2,2 dəfə statistik dürüst azalır. Siklofosfamidin 20mq/kq dozası və doksorubisinin 5mq/kq dozasının birlikdə istifadəsi fonunda məlum oldu ki, Tü hormonunun miqdarını 83,5%, Ts-nin miqdarını 77,4%, FSH-ın miqdarını 77,4%, LH-nun qatılığını 85,4%, PL-nin miqdarını 58,9%, PG-nun miqdarını 89,2%, ER-un miqdarını 62,4%, ED-un miqdarını 2,7 statistik dürüst azalır.

Beləliklə apardığımız tədqiqatların alınmış nəticələrini təhlil edərək belə qənaətə gəlirik ki, siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə erkək ağ siçovullara təkrar istifadəsi fonunda cinsi hormonların qatılığında olan kəskin azalma həmin sitostatiklərin hormon ifraz edən vəzilərə və orqanlara göstərdiyi sitotoksiki təsirlə əlaqəlidir[7].

---

[7] Gharwan, H. The role of reproductive hormones in epithelial ovarian carcinogenesis. / H. Gharwan, K. P. Bunch, C. M. Annunziata // EndocrineRelated Cancer. – 2015. – Vol. 22 (6). – P.339-363. – ISSN 1351-0088

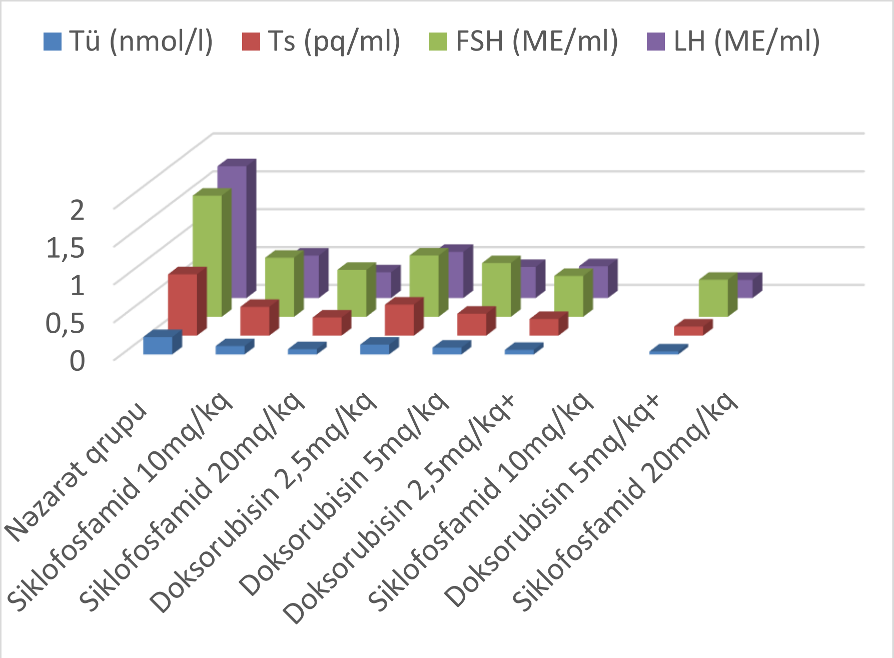


Şəkil 1. Siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadan asılı olaraq təkrar təyini fonunda erkək ağ siçovulların qanında reproduktiv hormonların qatılığına təsiri.

Siklofosfamidin 10mq/kq dozasının dişi siçovullara təyini fonunda nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə Tü-nun miqdarının 52,2%, Ts-nun miqdarının 53,1%, FSH-un miqdarının 48,7%, LH-un miqdarının 67,9%, PL-in miqdarının 57,8%, PG-un miqdarının 33,9%, ER-un miqdarının 74,2%, ED-un qatılığının isə 79,3% statistik dürüst azaldığının şahidi olduq.

Siklofosfamidin 20mq/kq dozasının təkrar istifadəsi fonunda məlum oldu ki, Tü hormonunun miqdarı 69,6%, Ts-un miqdarı 70,4%, FSH-un miqdarı 61,25%, LH-un miqdarı 81,5%, PL-in miqdarı 50%, PG-un miqdarı 79,4%, ER-un miqdarı 82,8%, ED-un qatılığı isə 86% statistik dürüst azalır.

Doksorubisinin 2,5mq/kq dozasının təkrar təyini fonunda dişi cinsli ağ siçovulların qanında reproduktiv hormonların qatılığını təyin etdikdə məlum oldu ki, o, Tü-nun miqdarını 43,5%, Ts-nun miqdarını 50,6%, FSH-ın miqdarını 50,6%, LH-un miqdarını 65%, PL-in miqdarını 40,6%, PG-un miqdarını 61,7%, ER-un mqdarını 72,6%, ED-un qatılığını isə 79,1% statistik dürüst azaldır.



Şəkil 2. Siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadan asılı olaraq təkrar təyini fonunda dişi ağ siçovulların qanında reproduktiv hormonların qatılığına təsiri.

Doksorubisinin 5mq/kq dozası daha ciddi hormonal pozulmanın əmələ gəlməsinə səbəb olur. Belə ki, doksorubisinin 5 mq/kq dozasının təyini fonunda nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə Tü hormonunun miqdarı 60,9%, Ts-un miqdarı 64,2%, FSH-un miqdarı 55,7%, LH-un miqdarı 76,5%, PL-in miqdarı 46,7%, PG-un da miqdarı 85,6%, ER-un miqdarı 77,5%, ED-un qatılığı isə 79,2% statistik dürüst azalmışdır.

Tədqiqatlarımızın növbəti mərhələsində dişi ağ siçovullara siklofosfamidin 10mq/kq dozasının doksorubisinin 2,5 mq/kq dozası ilə birlikdə təyin etdik. Məlum oldu ki, siklofosfamid və doksorubisinin birlikdə istifadəsi nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə Tü-nun miqdarını 73,02%, Ts-nun miqdarını 72,9%, FSH-un miqdarını 66,3%, LH-un miqdarını 75,9%, PL-in miqdarını 54,4%, PG-un miqdarını 73,3%, ER-un miqdarını 80,2%, ED-un qatılığını isə 83,9% statistik dürüst azaldır.

Siklofosfamidin 20mq/kq dozası ilə doksorubisinin 5mq/kq dozasının birlikdə, təkrar istifadəsi fonunda Tü hormonunun miqdarı 82,7%, Ts hormonunun miqdarı 85,2%, FSH-un miqdarı 69,4%, LH-un mqdarını 86,06%, PL-in miqdarı 57,9%, PG-un miqdarı 82,6%, ER-un miqdarı 88,2%, ED-un qatılığı isə 89,3% statistik dürüst azalmışdır.

Beləliklə apardığımız tədqiqatların alınmış nəticələrini təhlil edərək belə bir qənaətə gəlirik ki, istər siklofosfamid, istərsə də doksorubisin toksiki təsirə malik olan sitostatik olduqlarına, onlar atipik hüceyrələrlə yanaşı, normal hüceyrələrin də inkişafdan qalmasına və ölümünə səbəb olduqlarına, hormon sintez edən vəzilərin atrofiyasına, zədələnməsinə səbəb olduğuna görə sintez olunan reproduktiv hormonların miqdarının azalmasına səbəb olurlar.

Siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadan asılı olaraq ağ siçovullara təkrar təyini fonunda yeni törənən nəslin antenatal və postnatal dövrlərdə inkişafında baş verən dəyişikliklərin tədqiqi

Nəzarət qrupu heyvanlarda tədqiq olunan parametrlər normal interval daxilində olsa da lakin 5 gün müddətinə 10mq/kq dozada siklofosfamid almış dişi siçovulların erkəklərlə cütləşməsi zamanı aşağıdakı mənzərə müşahidə olunmuşdur. Belə ki, 10mq/kq dozada siklofosfamid almış dişilərdə hamiləliyin müddəti nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 30,5% qısalmışdır. Heyvanların doğuşdan əvvəlki çəkisi nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 43,3%, doğuşdan sonrakı çəkisi isə 40,2% azalmışdır. Doğuşdan əvvəlki və doğuşdan sonrakı çəki fərqi 52,7% olmuşdur. Balaların sayı nəzarət qrupu balalarının sayı ilə müqayisədə 67,4% azalmışdır. Azalma balaların doğum vaxtı çəkisində də 56,1% müşahidə olunmuşdur.

Dişi siçovullara 5 gün müddətində siklofosfamidin 20 mq/kq dozasını təyin etdikdən sonra onları 1:2 nisbətində erkəklərlə eyni qəfəsə saldıqda onlar dişiləri mayalandıra bilmədiklərinə görə nə mayalanma baş verməmiş, nə hamiləlik, nədə ki bala doğulması müşahidə edilməmişdir.

Həftədə 2 dəfə 2,5mq/kq dozada doksorubisin almış dişi siçovullarda hamiləlik baş vermiş, hamiləliyin davametmə müddəti nəzarət qrupu dişilərlə müqayisədə 27,6% qısalmışdır. Heyvanların doğuşdan əvvəlki çəkisi nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə

38,3%, doğuşdan sonrakı çəkisi isə 37,1% az olmuşdur. Doğuşdan əvvəlki çəki ilə doğuşdan sonrakı çəki arasındakı fərq 58,2% olmuşdur. Balaların sayı 56,5%, balaların doğum vaxtı çəkisi 53,1% azalmışdır. Doksorubisinin 5mq/kq dozada təyini fonunda hamiləliyin müddəti 32,8% azalmışdır. Hamilə siçovulların doğuşdan əvvəlki çəkisi 54,7%, doğuşdan sonrakı çəki 42%, doğuşdan əvvəlki çəki ilə doğuşdan sonrakı çəkinin fərqi 44,9% azalma istiqamətində dəyişmişdir. Balaların sayı da nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 79,3%, balaların çəkisi isə 57,6% statistik dürüst azalmışdır.

1həftə müddətində 10mq/kq dozada siklofosfamid və 2,5mq/kq dozada doksorubisin təyin olunmuş dişi siçovulları 1:2 nisbətində intakt erkək siçovullarla bir qəfəsə salıb və nəzarətə götürdük. Uzunmüddətli müşahidəmizin nəticəsi olaraq dişi siçovulların bəzilərinin uşaqlıq yolunda spermatozoid aşkar olunsa da ümumilikdə hamiləlik müşahidə etmədik.

Eyni istiqamətli mənzərə siklofosfamidi 20 mq/kq dozada 5 mq/kq doza doksorubisin ilə birlikdə təyin etdiyimiz heyvanlarda da müşahidə etdik. Hesab edirik ki, hamiləliyin baş verməməsinin əsas səbəbi istifadə olunan iki sitostatikin toksiki effektlərinin summasiyası ilə bağlıdır.

Siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda təkrar təyini fonunda dişilərdən törənən yeni nəslin sayına və anotomik göstəricilərinə gəldikdə isə məlum olmuşdur ki, siklofosfamidin 10mq/kq dozasının təyini fonunda doğulan balaların sayı nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqaisədə 83,4% statistik dürüst azalmışdır ($p<0,001$). Doğulan balaların 40% diri, 60% isə ölü doğulmuşdur. Doğulmuş 10 baladan 3-ü erkək, 7-si isə dişi olmuşdur. Yeni doğulmuş balalarda qulaq seyvanının açılması müddəti 3,7 dəfə uzanmış, tük örtüyünün əmələ gəlməsi nəzarət qrupu balalarda 5,3 günə baş verirsə, sitostatik almış qrupda doğulmuş balalarda bu müddət 8,1 gün olmuşdur. Siklofosfamidin 10mq/kq dozada təyini fonunda hamilə olmuş siçovullardan doğulmuş balalarda əks geotaksis reaksiya müşahidə olunmamışdır ki, bu da həmin heyvanlarda əzələ qüvvəsində olan ümumi zəifliklə bağlıdır. Siklofosfamidin 10mq/kq dozada təyini fonunda hamilə olmuş siçovullardan doğulmuş bütün balalarda anomaliya müşahidə olunmuşdur.

Dişi siçovullara siklofosfamidin 20mq/kq dozasının təkrar təyini fonunda onları 1:2 nisbətində erkək siçovullarla eyni qəfəsə yerləşdirdik. Üzunmüddətli müşahidələrimizin nəticəsi olaraq bu dozada dərman qəbul etmiş heç bir siçovulda baxmayaraq ki, uşaqlıq yolundan spermatozoidlər aşkar olunmuşdur, amma hamiləlik müşahidə olunmadı.

Doksorubisinin 2,5 mq/kq dozasının dişi siçovullara bir həftə müddətində təyini fonunda onlardan doğulmuş balaların sayı nəzarət qrupu balalardan 80% statistik dürüst az olaraq 12 olmuşdur. Doğulan balalardan 5-nin diri, 7-nin isə ölü olduğu görünmüşdür. Doğulmuş bu balaların 3-ü (25%) erkək, 9-u isə (75%) dişi olmuşdur. Yeni doğulmuş balalarda qulaq seyvanının açılması müddəti 2,6 dəfə uzanaraq 4,9 gün olmuşdur. Tük örtüyünün əmələ gəlməsi 2,3 dəfə uzanmışdır. Yeni doğulmuş balalarda əks geotaksis reaksiya müşahidə olunmamış, bütün balalarda müxtəlif anomaliyalar müşahidə olunmuşdur.

Doksorubisinin 5mq/kq dozasının 1 həftə müdətində dişi siçovullara təyini fonunda hamilə olmuş siçovullarda nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə 93,4% az bala, yəni 4 bala doğulmuşdur. Doğulmuş balaların içərisində diri bala müşahidə olunmamış, balaların hamısı ölü doğulmuşdur. Bu balalardan biri erkək, 3-ü isə dişi bala olmuşdur.

Siklofosfamid ilə doksorubisinin 1 həftə müddətində birlikdə dozadan asılı dişi siçovullara təyini fonunda onları erkək siçovullarla 1:2 nisbətində 1 qəfəsə yerləşdirməyimizə baxmayaraq uzunmüddətli müşahidələrimizin nəticəsi olaraq hamiləliyin baş verməməsini müşahidə etdik.

Apardığımız tədqiqatın alınmış rəqəmlərindən belə bir nəticə çıxarmaq olar ki, dişi heyvanlara bir həftə müddətində təyin edilmiş sitostatiklər yeni törənən nəslin sayında və çəkisində ciddi dəyişiklik törədir. Bu dəyişiklikləri öyrəndiyimiz sitostatiklərin ana orqanizminə təsir göstərərək hormonal balansda və cinsi heceyrələrin inkişafında olan ciddi pozulmalara səbəb olması ilə əlaqələndirmək olar[8].

---

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

Digər tərəfdən sitostatiklərin uzunmüddətli təsirinə məruz qalmış dişilərdən törəyən balaların antenatal kəmiyyət parametrlərinin nəzarət qrupu balalarından fərqlənməsi müvafiq tədqiqat dərmanlarının dişi cinsi hüceyrələrinə mənfi təsir göstərdiyini nümayiş etdirmiş olur[9,10].

Sitostatiklərin dişi siçovullara təyini fonunda doğuşdan sonra balalar üzərində aparılmış vizual müşahidə göstərmişdir ki, sitostatik alan bütün qruplarda doğulmuş balaların hamısının zahiri görünüşündə anomaliya halının olması öz təsdiqini tapmışdır.

Nəzarət qrupunda ölü doğulmuş balalar olmadığı halda, hər iki sitostatiki ayrı-ayrılıqda almış bütün qruplarda ölü balaların doğulması müşahidə edilmişdir.

Sitostatiklərin dozadan asılı olmayaraq birlikdə təyini zamaı isə ümumiyyətlə hamiləlik halı müşahidə olunmamışdır.

Ayrı-ayrılıqda hər iki sitostatikin dişi siçovullara uzunmüddətli təyini fonunda doğulmuş balaların bəzilərində kəllə və üz skeleti simmetrik olmamış, ətraflar, quyruq, göz yuvası, burun dəlikləri, ağız yarığında anomaliya halı qeydə alınmışdır. Bu da tədqiqat dərmanlarının xroniki təyininin dişi siçovullarda istər hormonal dəyişiklik, istərsə də cinsi hüceyrələrdə zədələnmələr əmələ gətirməsi, istərsə də həm anaya göstərdiyi toksiki təsir, həmdə yeni törənən nəslə terotegen təsir effekti göstərməsi ilə bağlıdır[10].

Erkək ağ siçovullara 1 həftə müddətində siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadan aslı olaraq təyini fonunda onları intakt dişilərlə eyni qəfəsə salmış və hamiləlik baş verdikdən sonra erkək heyvanlar dişilərdən ayrılmış, dişilərin hamiləliyinin gedişi nəzarətə götürülmüşdür. Siklofosfamidi 1 həftə müddətinə təyin etdiyimiz erkəkləri intakt dişilərlə cütləşdirdikdə onlardan doğulan balaların sayı nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə 90% az olmuşdur. Doğulan balalardan 3-ü ölü, 3-ü isə diri doğulmuşdur. Doğulmuş balaların 2-si erkək, 4-ü isə dişi cinsə

---

[9] Шефер, К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. / К. Шефер, К. Шпильман, К.М. Феттер М.: Логосфера; 2016. 768с.

[10] Esposito, S. Chemotherapy against cancer during pregnancy. A systematic review on neonatal outcomes. /S. Esposito, R. Tenconi, V. Preti [et al.] //Medicine (Baltimore). 2016; 95 (38): 1–6.

məxsus olmuşdur. Diri qalmış balalarda qulaq seyvanının açılması 2,9 dəfə, tük örtüyünün də əmələ gəlməsi nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə 2,4 dəfə gec müşahidə olunmuşdur. Diri doğulmuş balalarda əks geotaksik reaksiya müşahidə olunmamışdır. Həm ölü doğulmuş, həmdə sağ qalmış balaların hamısında anomaliya halı müşahidə olunmuşdur.

20 mq/kq dozada siklofosfamid təyin olunmuş erkəklər dişilərə həvəs göstərmir və onlar cütləşməyə hətta cəhd də etmirlər. Elə buna görə də təcrübələrə cəlb olunmuş intakt dişilərin heç birinin uşaqlıq yolunun möhtəviyyatından hazırlanmış preparatda spermatozoid aşkar olunmamışdır. Nəticə etibarı ilə 20mq/kq dozada siklofosfamid təyin olunmuş erkək siçovullarla eyni qəfəsə salınmış intakt dişilərdə hamiləlik baş vermədiyinə görə bala doğulmamışdır.

Doksorubisinin 2,5 mq/kq dozasını uzunmüddətli erkək siçovullara təyin edib, sonradan həmin erkəkləri 2:1 nisbətində intakt dişilərlə eyni qəfəsə salıb, hamiləliyin baş verməsini gözlədikdə məlum oldu ki, 2,5 mq/kq dozada doksorubisin təyin edilmiş erkəklərdən 8 bala doğulmuşdur. Bu göstərici nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə 86,7% az omuşdur. 2,5 mq/kq dozada doksorubisin təyin edilmiş erkəklərdən doğulmuş balalardan 5-i diri, 3-ü ölü doğulmuş, balalardan 4-ü erkək, 4-ü isə dişi olmuşdur. Bu balalarda qulaq seyvanının açılması 3,4 dəfə, tük örtüyünün əmələ gəlməsi 4-dəfə uzanmışdır. Yeni doğulmuş balalarda əks geotaksis reaksiya müşahidə olunmamış, istər ölü, istərsə də diri doğulmuş balaların hamısında anomaliya müşahidə olunmuşdur.

Doksorubisinin 5 mq/kq dozasının təyin olunduğu erkəklərdən doğulan balaların sayı nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 91,7% statistik dürüst azalaraq 5 bala olmuşdur. Bütün balaların anomaliya ilə doğulması öz təsdiqini tapmışdır[11].

Siklofosfamid ilə doksorubisini dozadanasılı olaraq birlikdə erkək ağ siçovullara təkrar təyin edib onları 2:1 nisbətində dişi siçovullarla

[11] Андреев, Д.А. Роль доксорубицина в формировании кардиотоксичности – общепринятое утверждение. Часть I. Распространенность и механизмы формирования (обзор). /Д.А. Андреев, Е.И.Балакин, А.С.Самойлов [и др.] //*Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):190-199. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1508

eyni qəfəsə yerləşdirib müəyyən müddət bir yerdə saxladıqda erkəklərin dişi siçovullara yaxın getməməsinin şahidi olduq. Tədqiqata cəlb olunmuş dişilərin heç birinin uşaqlıq yolundan götürülmüş möhtəviyyatdan hazırlanmış yaxmada spermatozoid aşkar olunmamışdır[12].

Siklofosfamidin 10 və 20mq/kq dozası, doksorubisinin 2,5 və 5mq/kq dozası ilə müqayisədə erkək cinsdən olan siçovullara xroniki təyini fonunda törənən nəslə çox ciddi arzuolunmaz təsir effekti göstərir və dölün zahiri görünüşü və prenatal inkişaf profili baxımından təhlükəlidir. Daha ciddi teratogen təsir effekti doksorubisinin müxtəlif dozaları ilə müqayisədə siklofosfamidin 10, 20mq/kq dozası göstərir.

Siklofosfamidin 10, 20 mq/kq dozası doksorubisinin 2,5, 5 mq/kq dozası ilə birlikdə erkək siçovullara uzunmüddətli təyin etdikdə isə ümumiyyətlə onlardan bala doğulması müüşahidə olunmamışdır.

Siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə hər iki cinsdən olan ağ siçovullara təyini fonunda məlum oldu ki, 10mq/kq dozada siklofosfamid almış siçovulların uşaqlıq yolu möhtəviyyatından hazırladığımız yaxmada da spermatozoidlərin aşkar olunmaması hamiləliyin baş verməməsinin göstəricisi olmuşdur. 1həftə müddətində hər iki cinsdən olan siçovula 20 mq/kq dozada 1 həftə müddətində təyin olunan siklofosfamid də demək olar ki, siçovullarda sterilləşmənin əmələ gəlməsinə səbəb olmuşdur.

Doksorubisinin 2,5 mq/kq dozasını hər iki cinsdən olan siçovullara 1 həftə müddətində təyini fonunda da apardığımız həm vizual müşahidələr, həmdə dişilərin uşaqlıq yolu möhtəviyyatından hazırlanmış preparatda mikroskop altında spermatozoidlərin aşkar olunmaması heyvanlarda hamiləliyin baş verməməsi kimi dəyərləndirilmişdir.

Hər iki cinsdən olan siçovula doksorubisinin 5mq/kq dozasını təyin etdikdə heyvanların qanında həm cinsi hormonların miqdarını azaltdığına görə, həm də cinsi hüceyrələrin əmələ gəlməsini

[12] 12.Лапин, К.Н. *Влияние циклофосфамида на репродуктивную систему крыс-самцов /К.Н.*Лапин, И.А.Рыжков, Н.М.Захарова // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83. № 11. С. 16-19.

əngəllədiyinə görə libidonu, yəni cinsi istəyi zəiflətdiyinə görə dişilərdə mayalanma və hamiləlik müşahidə olunmamışdır[13].

Sitostatiklərin hər iki cinsdən olan siçovullara birlikdə təyini fonunda heyvanlarda nəsiltörətmə qabiliyyətini öyrənən zaman məlum oldu ki, istər siklofosfamid 10 mq/kq dozada 2,5 mq/kq dozada doksorubisin ilə, istərsə də siklofosfamidi 20 mq/kq dozada 5mq/kq dozada doksorubisin ilə birlikdə istifadə etdikdən sonra heyvanların 2:1 nisbətində bir qəfəsə salınaraq saxlanması fonunda heç bir hamiləlik müşahidə olunmamışdır.

Beləliklə, apardığımız tədqiqatlardan aldığımız nəticələr hər iki cins tərəfindən qəbul edilən sitostatiklərin xroniki qəbulu fonunda siçovullardan yeni nəsilin törənməsi məsələsini sual altına alır. Daha dəqiq desək buradan belə bir nəticəyə gəlmək olur ki, hər iki cins tərəfindən siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və yaxud birlikdə qəbulu hər iki cins siçovullara, onların hormonal balansına və cinsi hüceyrələrinə toksiki təsir effekti göstərmək potensialı daşıyır və onlar hər iki cinsdən olan siçovullar və onlardan törənən yeni nəsil üçün təhlükəli preparatlar hesab edilə bilərlər.

Tədqiqatlarımızın bu mərhələsində siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadan asılı olaraq təkrari qəbulunun hamilə siçovullarda hamiləliyin gedişi, davametmə müddəti, doğuş prosesi, doğuşdan sonrakı vəziyyət, doğulan nəslin kəmiyyət tərkibi və çəkisinin öyrənilməsi istiqamətdə davam etdirdikdə məlum olur ki, bütün tədqiqat qrupları üzrə, yəni hamilə siçovullara hamiləliyin 8-ci günündən ayrı-ayrılıqda və birlikdə müalicə məqsədilə təyin olunan sitostatiklər nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisə ciddi pozulmaların inkişafına səbəb olur. 10mq/kq dozada siklofosfamid almış hamilə dişilərdə hamiləliyin müddəti nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 27,1% qısalmış, heyvanların doğuşdan əvvəlki çəkisi nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə

---

[13] Асанов, М.А. Комплексная оценка субхронического низкодозового воздействия доксорубицина на модели крыс линии Wistar. / М.А.Асанов, А.О.Поддубняк, Р.А.Мухамадияров [и др.] //*Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):171-179. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-171-179

39,3%, doğuşdan sonrakı çəkisi isə 33,4%% azalmışdır. Doğuşdan əvvəlki və doğuşdan sonrakı çəki fərqi 56,8% olmuşdur. Balaların sayı nəzarət qrupu balalarının sayı ilə müqayisədə 40,6% azalmışdır. Balaların doğum vaxtı çəkisi də 43,9% statistik dürüst azalmışdır.

Hamilə siçovullara bir həftə müddətində siklofosfamidin 20mq/kq dozasını təyin etdikdə hamiləlik zamanı anada və törənən nəsildə baş verən dəyişikliklər daha ciddi xarakter daşımışdır. Belə ki, siklofosfamidin 20mq/kq dozada hamilə siçovullara təyini fonunda hamiləliyin davametmə müddəti 36,8% qısalmışdır. Hamilə siçovulların doğuşdan əvvəlki çəkisi 46,6%, doğuşdan sonrakı çəkisi 43,8% azalmış, fərqlər isə 54,8% olmuşdur. Balaların sayı da 77,3% azaltmışdır. Balaların doğum vaxtı çəkisi də 45,4% azalmışdır.

Doksorubisinin 2,5 mq/kq dozası hamilə siçovullarda hamiləliyin davametmə müddəti nəzarət qrupu dişilərlə müqayisədə 18,5% qısaltmışdır. Heyvanların doğuşdan əvvəlki çəkisi nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 28,2%, doğuşdan sonrakı çəkisi isə 29,9% az olmuşdur. Doğuşdan əvvəlki çəki ilə doğuşdan sonrakı çəki arasındakı fərq nəzarət qrupu ilə müqayisədə 25,4% azalmışdır. Balaların sayına gəldikdə isə məlum olmuşdur ki, balaların sayında da 29,8% azalma müşahidə olunur. Balaların doğum vaxtı çəkisi də nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 27,3% azalmışdır. Doksorubisinin 5mq/kq dozada təyini fonunda hamiləliyin müddəti 32,8%, hamilə siçovulların doğuşdan əvvəlki çəkisi 42,9%, doğuşdan sonrakı çəkisi 38% azalır. Doğuşdan əvvəlki çəki ilə doğuşdan sonrakı çəkinin fərqi 56,4% azalma istiqamətində dəyişmişdir. Balaların sayı da nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 48,5%, balaların doğum vaxtı çəkisi isə 42,5% statistik dürüst azalmışdır.

Hamiləliyin 8-ci günündən 1həftə müddətində 10mq/kq dozada siklofosfamid və 2,5 mq/kq dozada doksorubisin təyin olunmuş hamilə siçovullarda hamiləliyin müddəti 50,5% qısalmış, heyvanların doğuşdan əvvəlki çəkisi nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 50,2%, doğuşdan sonrakı çəkisi isə 47,7% azalmışdır. Doğuşdan əvvəlki və doğuşdan sonrakı çəki fərqi 57,6% olmuşdur. Balaların sayı da 90,1% azalmış, çəkiləri də 50,7% azalmışdır. Siklofosfamidin 20mq/kq dozası ilə doksorubisinin 5mq/kq dozasını hamilə

siçovullara birlikdə təyin etdikdə hamiləliyin müddətinin 56,7%, heyvanların doğuşdan əvvəlki çəkisinin 53,3%, doğuşdan sonrakı çəkisinin 50,9% azaldığının, fərqin isə 57,6% olduğunun şahidi olduq. Hamiləlik normal başa çatmadığına görə bala doğulması müşahidə olunmadığına görə bala sayı olmamış, bala doğulmadığına görə də onların çəkisini təyin etmək mümkün olmamışdır.

Beləliklə apardığımız vizual müşahidələr göstərdi ki, tədqiq olunan hər iki sitostatikin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə hamiləliyin 8-ci günündən hamilə siçovullara təyini fonunda həmin siçovulların selikli qişalarının təmiz, xarici tük örtüyünün hamar və sıx olmaması qeydə alınmış, doğuşa 2-3 gün qalmış onların balalarını yerləşdirmək üçün samandan yuva qurmamaları müşahidə edilmişdir. Digər tərəfdən hamilə siçovullarda doğuş prosesinin gedişi və xarakterində əhəmiyyət kəsb edən fərqin olması müəyyən edilmişdir.

Laktasiya prosesi gedən dişilərin südvermə dönəmində vizual müşahidə zamanı onların yenidoğulmuş balalara qarşı qayğı göstərməməsi tendensiyası qeydə alınmışdır. Müvafiq təcrübə qrupu siçovullarının nəzarət qrupu siçovulları ilə müqayisədə balaları ətraf mühitdən qoruması və onları örtməsi hallarının müşahidə olunmaması, balalara qarşı laqeydlik müşahidə olunmuşdur.

Apardığımız tədqiqatların nəticələri sitostatiklərin reproduktiv sistemə mənfi təsir göstərməsi barədə mübahisəli olan fikirlərə bir aydınlıq gətirdi[14]. Tədqiq olunan sitostatiklərin hətta şiş əleyhinə optimal dozalarının cinsi hormonların miqdarına və nəsiltörətmə qabiliyyətinə mənfi təsir göstərməsi fikri öz təsdiqini tapdı. Bu dərman maddələri hamilə dişi siçovullara təyin olunduqda onların hamiləliklərinin normal inkişafında ciddi qüsurlar meydana çıxır. Bu qüsurlar hamiləliyin gedişində ciddi pozulmaların, anomaliyalı doğulmaların və ölü doğulmaların əmələ gəlməsinə səbəb olur. Hesab edirik ki, bu dərmanlar bir tərəfdən ana orqanizminə toksiki təsir göstərir ki, nəticədə dölün bətndaxilində

---

[14] Хейбатова, М.Ф Исследование наступления беременности и изменений в течение последующих исходов на фоне введения циклофосфамида и доксорубицина самках белых крыс. ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. 3(91)2025, DOI: 10.25789/YMJ.2025.91.08 УДК 618.2: 615.256.5

normal inkişafın pozulmasına səbəb olur, digər tərəfdən isə birbaşa dölün özünə teratogen təsir effekti göstərir.

Siklofosfamid və doksorubisinin təkrar təyini fonunda dişi hamilə siçovullardan törənən yeni nəslin sayında və anotomik göstəricilərində də ciddi pozulmalar inkişaf edir.

Siklofosfamidin 10mq/kq dozasının təyini fonunda doğulan balaların sayı nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqaisədə 50% statistik dürüst azalmışdır, diri doğulmuş balaların sayı 14, yəni 46,6%, ölü doğulan balaların sayı isə 16 olmuşdur, yəni 53,4%. Doğulmuş 30 baladan 13-ü erkək, 17-si isə dişi olmuşdur. Yeni doğulmuş balalarda keyfiyyət göstəricilərində ciddi geriqalma halları müşahidə olunmuşdur. Belə ki, yeni doğulmuş balalarda qulaq seyvanının açılması müddəti 3,2 dəfə, tük örtüyünün əmələ gəlməsi dərman almış qrupda doğulmuş balalarda 6,9 gün olmuşdur. Doğulmuş balalarda əks geotaksis reaksiya müşahidə olunmamış, balaların 70%-ində anomaliya müşahidə olunmuşdur.

Siklofosfamidin 20 mq/kq dozasının təyini fonunda doğulmuş balaların ümumi sayının nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə 70% statistik dürüst az olması öz təsdiqini tapmışdır. Doğulmuş 18 baladan 6-sı diri, 12-si isə ölü doğulmuşdur. Erkək cinsli balaların sayı 9, dişi cinsli balaların sayı da 9 olmuşdur. Qulaq seyvanının açılması gün etibarı ilə nəzarət qrupunun göstəricilərindən 3,8 dəfə geri qalmış, tük örtüyünün əmələ gəlməsi 2,6 dəfə uzanmışdır. Əks geotaksik reaksiya müşahidə olunmadığı halda, doğulan bütün balalarda anomaliya müşahidə olunmuşdur.

Doksorubisinin 2,5mq/kq dozasının 1 həftə müddətində hamilə siçovullara təyini fonunda doğulmuş balaların ümumi sayı 43,4% statistik dürüst azalaraq 34 olmuşdur. Bu balalardan 22-nin diri, 12-nin isə ölü doğulması müşahidə olmuşdur. Doğulmuş bu balaların 15-i (44,1%) erkək, 19-u isə (55,9%) dişi olmuşdur. Yeni doğulmuş balalarda qulaq seyvanının açılması 2,8 dəfə, tük örtüyünün əmələ gəlməsi isə 2,1 dəfə uzanmışdır. Təcrübə qrupunda yeni doğulmuş balalarda əks geotaksis reaksiya müşahidə olunmamışdır. Doğulmuş balaların 35,2%-də müxtəlif anomaliyalar müşahidə olunmuşdur.

Doksorubisinin 5mq/kq dozasının 1 həftə müdətində hamilə siçovullara təyini fonunda onlardan doğulan balaların sayı nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə 60% az bala, yəni 24 bala doğulmuşdur. Doğulmuş balaların içərisində 10 balanın diri, 14 balanın isə ölü olması qeyd edilmişdir. Bu balalardan 11-i erkək, 13-ü isə dişi bala olmuşdur.

Siklofosfamidi 10mq/kq və doksorubisini 2,5mq/kq dozada hamilə siçovullara təyin etdikdə 14 balanın doğulması müşahidə olunmuşdur. Bu nəzarət qrupunun göstəricilərindən 78,7% azdır. Doğulmuş balaların 4-ü diri, 10-u isə ölü doğulmuşdur. Balalardan 7-si erkək, 7-si isə dişi olmuşdur. Qulaq seyvanının açılması 6,4 günə qədər, tük örtüyünün əmələ gəlməsi isə 2,7 dəfə uzanmışdır. Əks geotaksis reaksiya müşahidə olunmamış, doğulmuş balaların hamısında müxtəlif anomaliyalar müşahidə olunmuşdur.

Siklofosfamidin 20mq/kq dozasını doksorubisinin 5 mq/kq dozası ilə birlikdə istifadə etdikdə doğulan balaların sayı 88,4% azalmışdır. Doğulan balaların içərisində diri bala olmamış, 7 balanın hamısı ölü doğulmuşdur. Ölü doğulmuş balanın 3-ü erkək, 4-ü isə dişi olmuşdur. Ölü doğulmuş balaların hamısında müxtəlif anomaliyalar müşahidə olunmuşdur.

Buradan belə bir nəticə çıxarmaq olar ki, hamilə heyvanlara bir həftə müddətində təyin edilmiş sitostatiklər yeni törənən nəslin sayında və çəkisində ciddi dəyişiklik törədir. Bu dəyişiklikləri öyrəndiyimiz sitostatiklərin ana orqanizminə göstərdiyi mənfi təsir və dölə göstərdiyi teratogen təsirlə əlaqələndirmək olar.

Sitostatikləri almış hamilə siçovullardan doğulan balalar ölü olduğuna görə bu balalarda baxış nəticəsində gözlərin açılması, diş yerlərinin yarılması, dişi balalarda uşaqlıq yolunun açılması, erkək balalarda toxumluğun öz yerini tutması kimi fiziki inkişaf parametrlərini müşahidə etmək mümkün olmamışdır.

Aparılan vizual müşahidələr göstərir ki, tədqiq olunan hər iki preparatın dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə hamilə siçovullara təkrar təyini fonunda hamilə siçovulların davranışlarında dəyişikliklər müşahidə olunur. Hamilə siçovulların selikli qişaları solğun, xarici tük örtükləri dağınıq və seyrək olması qeydə alınmışdır. Bütün tədqiqat

qrupları üzrə hamilə dişilər doğuşa 2-3 gün qalmış balalarını yerləşdirmək üçün samandan yuva qurmamışlar. Nəzarət qrupu dişilərinin analoji parametrləri ilə müqayisədə müvafiq təcrübə qrupları üzrə hamilə siçovullarda doğuş prosesinin gedişi və xarakterində əhəmiyyət kəsb edən fərq müəyyən edilmişdir. Laktasiya prosesi gedən dişilərin südvermə dönəmində vizual müşahidə zamanı onların yenidoğulmuş balalara qarşı qayğı göstərməməsi qeydə alınmışdır. Nəzarət qrupu siçovulları ilə müqayisədə balaları ətraf mühitdən qoruması və onları örtməsi hallarının müşahidə olunmaması, balalara qarşı laqeydlik müşahidə olunmuşdur.

Beləliklə apardığımız tədqiqat işində vizual müşahidələr göstərdi ki, tədqiq olunan sitostatik preparatlar hamiləliyin gedişi, doğuşun gedişi və xarakterinə ciddi təsir göstərir[15]. Doğuşdan sonra aparılan baxışa əsasən deyə bilərik ki, bütün tədqiqat qrupları üzrə törənən nəslin bütün nümayəndələrində zahiri anomaliyaya və ya fiziki qüsura rast gəlindiyi müəyyən edilmişdir. Sitostatiklərin birlikdə istifadəsi fonunda ümumiyyətlə hamiləliyin baş verməməsi təyin olundu.

Bu da tədqiqat dərmanlarının hamilə siçovullara təkrar təyini fonunda ciddi hormonal çatışmazlıklar, onların orqanizminə göstərdiyi toksiki təsir və dölə göstərdiyi teratogen təsirlə əlaqəli olaraq baş verməklə doğulmuş balaların sayının kəskin azalmasına və balaların müəyyən anomaliyalarla, ölü doğulmasına səbəb olur.

Sitostatiklərlə aparılan müalicənin nəinki reproduktiv sistemin funksiyalarının pozulmasına, eyni zamanda müxtəlif orqanlara göstərdiyi neqativ təsirlərə səbəb olması barədə kifayət qədər elmi məlumatlar mövcuddur[16,17].

İstər siklofosfamidin hepatotoksik, istərsə də doksorubisinin kardiotoksiki təsir effektinə malik olmaları barədə kifayət qədər elmi mənbələrdə məlumatın olmasına baxmayaraq bu preparatların

---

[15] Heybətova M.F. Siklofosfamid və doksorubisinin hamilə ağ siçovullara təyini fonunda hamiləliyin gedişi, doğuşdan əvvəlki və doğuşdan sonrakı nəticələrdə əmələ gələn dəyişikliklərin tədqiqi. SAĞLAMLIQ № 2. 2025. Səh:170-177 DOI: 10.36719/2706-6614/2/170-178

[16] Adıyaman, M. Effects of grapeseed extract on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats /M. Adıyaman, Ö. A. Adıyaman, A.F. Dağlı [et al.]// Herz. – 2021. – V. 46, № Suppl 1. – P. 103-108. 10.1007/s00059-019-04888-w.

[17]Subramaniam, S.R. Low-dose cyclophosphamide-induced acute hepatotoxicity. /S.R. Subramaniam, R.A. Cader, R. Mohd [et al.] //Am J Case Rep 2013; 14: 345-349

yumurtalıqlara, ağ ciyərlərə, qaraciyərə, böyrəüstü vəzinə neqativ təsiri barədə məlumatlara çox az rast gəlinir ki, bu məlumatlar da elmi olaraq öz təsdiqini tapmamışdır[18]. Bu preparatların ürəklə yanaşı digər orqanlara göstərdiyi toksiki təsiri öyrənmək üçün siklofosfamidi 10, 20 mq/kq və doksorubisini isə 2,5, 5 mq/kq dozada bir həftə müddətində heyvanlara qarındaxili inyeksiya olunmuşdur, bundan sonra heyvanlar eftanaziya olunmuş, qaraciyər, ağ ciyər, yumurtalıqları və böyrəküstü vəziləri ayrılaraq götürülmüş, xüsusi fiksatorların köməkliyi ilə fiksasiya olunmuş, bundan sonra kəsiklər aparılmış, histoloji preparatlar standart metodikalarla hazırlanmış və həmin preparatlar hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır.

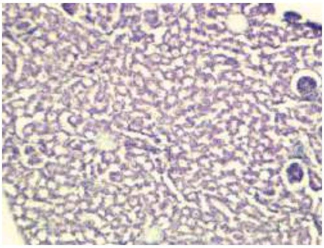
Apardığımız tədqiqatların alınmış nəticələrini təhlil edərək belə qənaətə gəldik ki, siklofosfamid 10mq/kq dozada 1 həftə müddətində təyin olunmuş siçovulların yumurtalıqlarında, qaraciyər, ağ ciyər və böyrəküstü vəzidə çox cüzi olsa belə infiltrativ dəyişikliklər əmələ gətirir. Həmin siçovulların ağ ciyər və böyrəküstü vəzilərinin histoloji müayinəsi zamanı bu toxumalarda da az da olsa iltihabi prosesin olması faktını ortaya qoydu. Aparılmış tədqiqatların alınmış nəticələri şəkil 5, 6, 7, 8-də verilmişdir.

Siklofosfamidin 20mq/kq dozasının təyini fonunda yumurtalıq, qaraciyər, ağ ciyər və böyrəküstü vəzinin histoloji müayinəsi zamanı məlum oldu ki, heyvanların orqanlarından hazırlanmış histoloji preparatlarda destruktiv dəyişikliklərin olması öz təsdiqini tapdı. Belə ki, siklofosfamidin 20mq/kq dozada istifadəsi istər yumurtalıq, istər qaraciyər, istər ağ ciyər, istərsə də böyrəküstü vəzidə toxumasında kiçik də olsa belə destruktiv ocaqların olmasına səbəb oldu. Doksorubisinin də 5mq/kq dozada istifadəsi tədqiq olunan orqanlarda siklofosfamidin 20mq/kq dozası ilə müqayisədə nisbətən zəif dəyişikliklərin inkişaf etməsinə səbəb oldu. Orqanlarda daha ciddi dəyişik-

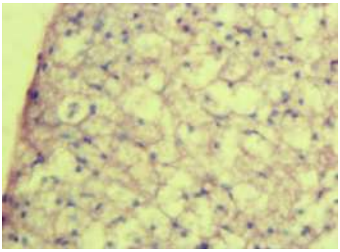
---

[18] F.M.Heybatova STUDY OF THE EFFECT OF CYCLOPHOSPHAMİDE AND DOXORUBİCİN ON THE PROGRESS OF PREGNANCY AND HİSTOMORPHOLOGİCAL STRUCTURE OF THE OVARİES OF WHİTE RATS Journal of National Surgery. Crossref Scopus .25.08.2025 https://doi.org/10.63682/jns.v14i32S.8438

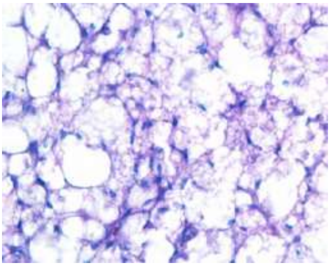
likləri siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq birlikdə istifadəsi göstərmişdir.



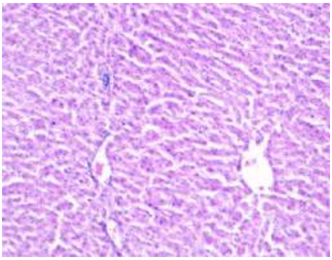
Şəkil 1. Nəzarət qrupu heyvanların yumurtalıından hazırlanmış kəsik. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400



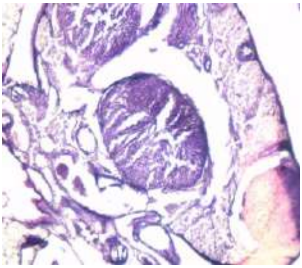
Şəkil 2. Nəzarət qrupu böyrəküstü vəzidən hazırlanmış kəsik. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400



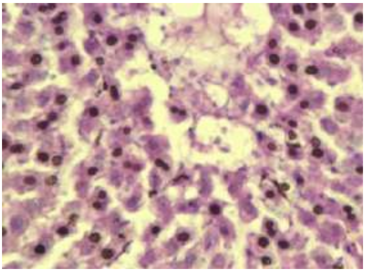
Şəkil 3. Nəzarət qrupu heyvanların ağ ciyər toxumasından hazırlanmış kəsik. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400



Şəkil 4. Nəzarət qrupu heyvanların qaraciyər toxumasindan hazırlanmış kəsik. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400

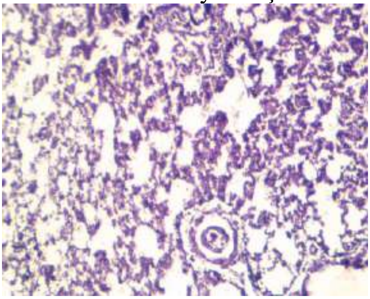


Şəkil 5. 10 mq/kq dozada siklofosfamidin təyini fonunda yumurtalıqdan hazırlanmış kəsik. Yumurtalıq hücey-



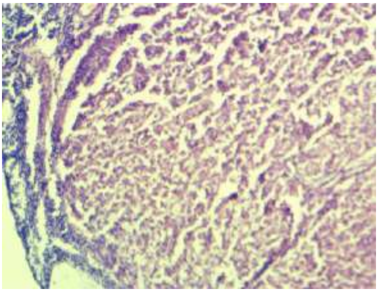
Şəkil 6. 10 mq/kq dozada siklofosfamidin təyini fonunda qaraciyər toxumasının kəsiyi. Toxumada nöqtəvarı

rələrində ödem qeyd olunur. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400

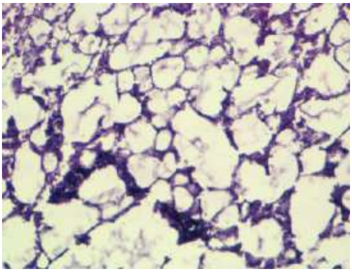


Şəkil 7. 10mq/kq dozada siklofosfamidin təyini fonunda ağciyər toxuması qovuqcuqların zədələnməsi daha çox müşahidə olunur. Burada qansızma və ölçülü törəmələrin formalaşması izlənilir. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400

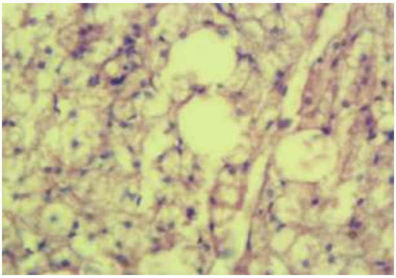
qansızma və ödem izlənilir. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400



Şəkil 8. 10mq/dozada siklofosfamidin təyini fonunda böyrəküstü vəzidə nöqtəvari qansızmalar, ödem izlənilir. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400



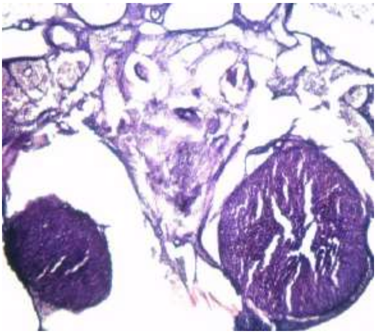
Şəkil 9. 2,5 mq/kq dozada doksorubisinin təyini fonunda ağ ciyər toxuması-qovuq cuqların əksəriyyətində zədələnmə əlamətləri izlənmir. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400



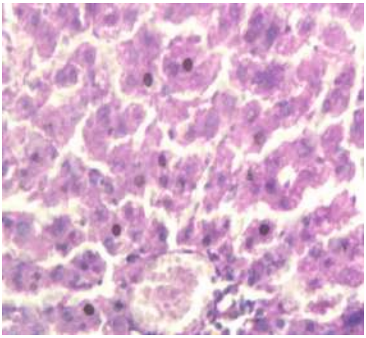
Şəkil 10. 2,5mq/kq doksorubisinin təyini fonunda böyrəküstü vəzidə cüzi durğun luq əlamətləri müşahidə olunmuşdur. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400

Ümumilikdə olaraq dişi ağ siçovulların ayrı-ayrı orqanlarından hazırlanmış preparatları nəzarət qrupu preparatları ilə müqayisə etdikdə məlum olmuşdur ki, istər siklofosfamid, istərsə də doksorubisini dozadan asılı olaraq 1 həftə müddərtində almış heyvanların

ayrı-ayrı orqanlarında vakuolizasiyanın əmələ gəlməsinin şahidi olduq.



Şəkil 11. 2,5mq/kq dozada doksorubisinin təyini fonunda yumurtalıqda yüngül durğunluq əlamətləri müşahidə olunur. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400



Səkil 12. Doksorubisinin 2,5mq/kq dozasının təyini fonunda qaraciyər toxuması. Hepatositlər əsasən mərkəzi vena ətrafında zədələnmişdir. Kapillyarlar genişlənmiş, zəif qansızma əlamətləri izlənilir. Burada struktur dəyişiklikləri siklofos famidlə müqayisədə xeyli azdır. Hemotoksilin və eozinlə boyanmışdır x 400

Eyni zamanda bu sitostatiklərin təyini fonunda hepatositlərin, ağciyər hüceyrələrinin və yumurtalıq hüceyrələrinin atrofiyasının, miositolizin, nekrozun, mononuklear infiltrasiyanın şahidi olduq. Bu qeyd etdiyim dəyişikliklər işıq mikroskopunun müayinəsi zamanı müşahidə olunmuşdur. Həmin preparatları elektron mikroskopun köməkliyi ilə tədqiq etdikdə isə üç tip struktur dəyişikliklər müşahidə olunmuşdur. Vakuolizasiya, mitoxondrilərin ödemləşməsi və dağılması, miofibrilərin əriməsi. Hesab edirik ki, bu toksiki təsir effektinin inkişaf etməsində və orqanlardan hazırlanmış preparat-larda patalogiyanın aşkar olunması istifadə olunan sitostatiklərin 1 həftə müddətində istifadəsi zamanı onların orqanizmdə kumulyasiya olunması ilə bağlıdır. Apardığımız tədqiqatlardan alınmış nəticələr tədqiq olunan preparatların kardiotoksiki təsir effektinə malik olması elmi məlumatları ilə demək olar ki, üst-üstə düşür.

Beləliklə apardığımız tədqiqatların yekunu olaraq belə qərara gəlmək olar ki, 1 həftə müddətinə dişi ağ siçovullara təyin olunmuş

siklofosfamid və doksorubisin dozadan asılı olaraq qaraciyər, ağciyər, yumurtalıqlarda və böyrəküstü vəzinin hüceyrələrinin böyüməsinə, onlarda distrofik dəyişikliklərin əmələ gəlməsinə, diffuz leykositar infiltrasiyaların əmələ gəlməsinə, hüceyrə nüvələrinin böyüməsinə səbəb olmuşdur.

NƏTİCƏLƏR

1. Siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə təkrar təyini fonunda hər iki cinsdən olan ağ siçovulların qanında reproduktiv hormonların miqdarında statistik dürüst dəyişikliklər törənir. Siklofosfamid dozadan asılı olaraq doksorubisinlə müqayisədə tədqiq olunan bütün reproduktiv hormonların miqdarını daha qabarıq azaldır. Ən güclü reproduktiv hormonların miqdarına süstləşdirici təsiri siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq birlikdə istifadəsi göstərmişdir [2,3,5,8,12].
2. Siklofosfamid və doksorubisini yalnız dişi, yalnız erkək və eyni anda hər iki cinsdən olan siçovullara ayrı-ayrılıqda və birlikdə təkrari təyin etdikdə hamiləliyin baş verməsində, gedişində, doğulan balaların fiziki inkişafında ciddi dəyişikliklər törədir. Siklofosfamidin inyeksiya olunan hər iki dozası hamiləliyin davametmə müddətini doksorubisinin inyeksiya olunan hər iki dozası ilə müqayisədə daha çox qısaldır. Siklofosfamid doksorubisin ilə müqayisədə hamilə siçovulların doğuşdan əvvəlki və doğuşdan sonrakı çəkisini daha çox statistik dürüst azaldır. Hər iki sitostatikin təkrar təyini fonunda doğulan balaların doğuşdan sonrakı çəkisi və balaların say tərkibində qeydə alınan azalma daha çox siklofosfamidin təyini fonunda müşahidə olunur. Bütün bu göstəricilərə ən mənfi təsiri siklofosfamidlə doksorubisinin dozadan asılı kombinasiyası göstərir [4,10,11].
3. Siklofosfamid və doksorubisini yalnız dişi, yalnız erkək və eyni anda hər iki cinsdən olan siçovullara ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadan asılı olaraq təkrar təyin etdikdə doğulan nəslin kəmiyyət və anatomik göstəricilərində ciddi dəyişikliklər əmələ gəlir. Hər iki sitostatikin dozadan asılı olaraq təkrar təyini fonunda doğulan

balalarda qulaq seyvanının açılmasında, əks geotaksis reaksiyada, tük örtüyünün əmələ gəlməsində gecikmələr, qüsurlu doğulan balaların sayında artım müşahidə olinur. İnkişaf qüsurları daha çox siklofosfamid təyin olunmuş hər iki cins siçovullardan doğulan balalarda müşahidə olunur. Doğulan nəsilin kəmiyyət və anatomik göstəricilərində çox ciddi dəyişiklikləri siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq birlikdə istifadəsi törədir [10,11,12].

4. Siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə hamilə ağ siçovullara təkrar təyini fonunda hamiləliyin gedişi, nəslin pre və erkən posnatal inkişaf dövrlərinə ciddi neqativ təsir göstərməklə hamiləliyin müxtəlif fəsadlarla sona çatmasına səbəb olur. Siklofosfamid doksoribisinlə müqayisədə hamiləliyin gedişi və son nəticələrə daha ciddi arzuolunmaz təsir effekti göstərir. Ən neqativ təsiri siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı kombinasiyası göstərir [2,3,5,8,12].
5. Siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq ayrı-ayrılıqda və birlikdə xroniki təyini fonunda ağ siçovulların daxili orqanlarında əmələ gələn morfohistoloji dəyişikliklərin müqayisəsi göstərdi ki, siklofosfamid doksorubisinlə müqayisədə dozadan asılı olaraq daha güclü orqanotoksik təsir effekti göstərir. Ən güclü orqanotoksik təsiri siklofosfamid və doksorubisinin birlikdə dozadan asılı istifadəsi göstərir [6].

PRAKTİKİ TÖVSİYƏLƏR

1. Onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən ailə planlaşdıran kişilərə və qadınlara sitostatiklər qrupundan olan dərman maddələrini təyin edən zaman, onların hamiləlik və döl patologiyaları törətmə ehtimalının yüksək olduğunu və bu patologiyaların əsasında sitostatiklərin DNT, gen səviyyəsində törətdiyi dəyişikliklərin şiş hüceyrələri ilə yanaşı sağlam hüceyrələrə göstərdiyi sitotoksik təsir effektinin əhəmiyyətli rolunun olduğu nəzərə alınmalıdır.
2. Dövrü olaraq sitostatiklərlə müalicə alan, onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən kişi və qadınlara ailə planlaşdırdıqları zamanı, sitostatiklərin reproduktiv hormonların qatılığını azalmasını,

eksperimentdə hamiləliyin müddətinin qısalmasını, dölün fiziki inkişafdan qalmasını, bətndaxili inkişaf qüsurlarını, eləcə də bətndaxili ölüm hallarını törətməsini mütəxəssislər ciddi şəkildə nəzarə almalıdırlar.

3. Onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən ailə planlaşdıran cütlüklərdən, xüsusən hamiləliyin baş verdiyi təqdirdə hamilə qadınlara sitostatiklər qrupundan olan dərman maddələrini təyin etməməli, zərurət yarandığı, çıxılmaz vəziyyətlərdə həkim genetik, onkoginekoloqlarla məsləhətləşərək ya hamiləlik nəzarətə götürülməli, ya da hamiləlik sonlandırılmalıdır.
4. Sitostatiklərlə müalicə alan, onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən, ailə planlaşlaşdıran cütlüklərə, eləcə də baş vermiş hamiləliyin gedişi müddətində, eksperimentdə müşahidə olunan əlavə toksiki effektlərin meydana çıxması zamanı korreksiya məqsədilə müxtəlif qruplardan olan dərman maddələrinin istifadəsi tövsiyə oluna bilər.

DİSSERTASİYA İŞİNİN MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP OLUNMUŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI

1.Heybətova M.F. Qəniyev M.M. Müseyibov F.M. Xəlilov V.H. Babayeva M.X. Xərçəng diaqnozu qoyulmuş hamilə qadınlarda kimya terapiyaya göstərişlər. Sağlamlıq № 2. 2018. Səh: 177-181.

2. Heybətova M.F. Qəniyev M.M. Siklfosfamidin reproduktiv funksiyaya təsirinin bəzi aspektləri. Əməkdar elm xadımı, professor Rafiq Əşrəf oğlu Əsgərovun anadan olmasının 85 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfrans materiallarının toplusu, Səh: 110-112.

3. Heybətova M.F. Qəniyev M.M. Onkologiya praktikasında kimyaterapevtik müalicə üsuluna müasir yanaşma və onun əsas prinsipləri. Nəzəri,klinik və eksperimental morfologiya jurnalı.cild 5, № 2. 2025.səh: 105-116, https://doi.org/10.28942/jtcem.v5i2.241

4. Хейбатова М.Ф. Исследование наступления беременности и изменений в течение последующих исходов на фоне введения циклофосфамида и доксорубицина самкам белых крыс.

Якутский медицинский журнал. 3(91)2025, Doı: 10.25789/ymj. 2025.91.08, Удк 618.2: 615.256.5

5. Heybətova M.F. Siklofoafamid və doksorubisinin hamilə ağ siçovullara təyini fonunda hamiləliyin gedişi, doğuşdan əvvəlki və doğuşdan sonrakı nəticələrdə əmələ gələn dəyişikliklərin tədqiqi. Sağlamlıq № 2. 2025. Səh:170-177. Doı: 10.36719/2706-6614/2/170-178

6. Heybatova M.F. Study of the effect of cyclophosphamide and doxorubicin on the progress of pregnancy and histomorphological structure of the ovaries of white rats. Journal of National Surgery. Crossref Scopus. 25.08.2025, Https://doi.org/10.63682/jns.v14i32s.8438

7. Хейбатова М.Ф. Дозозависимое воздействие циклофосфамида и доксорубицина на концентрацию репродуктивных гормонов в крови самцов белых крыс: экспериментальное селедование Reproductive Medicine (Central Asia) 2025, no. 4 Репродуктивная медицина (Центральная Азия) 2025, N°4, Стр: 201-207

8. Heybatova M.F. Silofosfamid və doksorubisinin dişi ağ siçovulların reproduktiv funksiyasına təsirinin tədqiqi. Nəzəri,klinik və eksperimental morfologiya jurnalı.cild 5, № 3. 2025.səh: 27-35

https://doi.org/10.28942/jtcem.v5i3y2025.3

9. Heybatova M.F. Study of changes ın sex hormone concentratıons and reproductıve capacıty caused by repeated admınıstratıon of doxorubıcın to male whıte rats. 9th ınternatıonal ızmır congress on medıcıne, nursıng, mıdwıfery, and health scıences proceedıngs book volume – ıı. 2025 Doı: https://doi.org/10.30546/19023.978-9952-8589-1-4.2025.0010. Isbn: 978-9952-8589-1-4.

10. Heybatova M.F. Study of changes ın quantıtatıve and anatomıcal parameters of offsprıng produced by male whıte rats treated wıth cyclophosphamıde and doxorubıcın. 5th ınternatıonal asklepıos congress on medıcıne, nursıng, mıdwıfery, and health scıences congress proceedıngs book volume – 2. Kosovo 2025

Doı: https://doi.org/10.30546/19023.978-9952-8566-1-32025.09853.

Isbn: 978-9952-8566-1-3

11. Heybatova M.F. Study of changes ın quantıtatıve and anatomıcal ındıcators of offsprıng born agaınst the background of cyclophosphamıde and doxorubıcın admınıstratıon to female whıte rats. Congress proceedıngs book volume – ıı June 27-29, 2025

Sakarya unıversıty faculty of health scıences Doı: https://doi.org/10.30546/19023.978-9952-8573-7-520258996.

Isbn: 978-9952-8573-7-5

12. Heybatova M.F. Study of changes ın quantıtatıve and anatomıcal ındıcators of offsprıng after admınıstratıon of cyclophosphamıde and doxorubıcın to male whıte rats. 7th INTERNATIONAL LATIN AMERICAN SCIENTIFIC RESEARCH CONGRESS. June 4-5, 2025, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Peru

13. Heybatova M.F. Study of the effect of repeated use of cyclophosphamıde and doxorubıcın on the concentratıon of sex hormones ın the blood of female whıte rats. 1. Internatıonal

Warsaw scıentıfıc research and ınnovatıon congress. 19-22 june 2025. Warsaw- poland, Congress book

14. Heybatova M.F. Siklofosfamıdin təyini fonunda erkək ağ siçovulların qanında cinsi hormonların qatılığında və nəsiltörətmə qabiliyyətində baş verən dəyışikliyin tədqioi. Qəhrəman Qəhrəmanov – 100 zəngin irs, şərəfli ad, xatirələrdə yaşanan ömür. Əməkdar elm xadimi, "şöhrət" ordenli, tibb elmləri doktoru, professor Qəhrəman Mehdiqulu oğlu Qəhrəmanovun anadan olmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları. Bakı 2025. Səh:175-178

ŞƏRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

ÜXMC	- Ümumdünya Xərçənglə Mübarizə Cəmiyyəti
AOMS	- Antioksidant mühafizə sistemi
T	- Testosteron
Ts	- Testosteron sərbəst
Tü	- Testosteron ümumi
FSH	- Follikulstimuləedici hormon
LH	- Lüteinləşdirici hormon
PL	- Prolaktin
ED	- Estradiol
ER	- Estriol
LPO	- Lipid peroksidləşməsi
OAF	- Oksigenin aktiv formaları
ÜST	- Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
MSS	- Mərkəzi Sinir Sistemi

Dissertasiyanın müdafiəsi «25» iyun 2026-cı il tarixində saat «14^{00}» Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.07 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

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

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Avtoreferatın elektron versiyası Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında (www.amu.edu.az) yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat «22» may 2026-cı il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 14.05.2026
Kağızın formatı: 60x84 1/16
Həcmi: 38339 işarə
Sifariş: 297
Tiraj: 100
"Təbib" nəşriyyatı