

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ГЮНЕЛЬ МААРИФ КЫЗЫ ЭЙЮБОВА

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБОЛОЧЕЧНЫХ,
СОСУДИСТЫХ И НЕРВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОРЫ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ЭНДОТОКСЕМИИ**

2407.01 – «Клеточная биология, цитология и гистология»

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2016

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ**

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

GÜNEL MAARİF qızı ƏYYUBOVA

**EKSPERİMENTAL ENDOTOKSEMİYA ZAMANI BEYİN
QABIĞINDA QİŞA, DAMAR VƏ SİNİR ELEMENTLƏRİNİN
ULTRASTRUKTUR QURULUŞ XÜSUSİYYƏTLƏRİ**

2407.01 – “Hüceyrə biologiyası, sitologiya və histologiya”

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiya işinin

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

Bakı – 2016

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

tibb üzrə elmlər doktoru, professor

E.K.Qasimov

Rəsmi opponentlər:

- tibb üzrə elmlər doktoru

İ.Ə.Həsənov

-biologiya üzrə fəlsəfə doktoru

F.O.Rəcəbova

Aparıcı təşkilat: Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin patositomorfologiya laboratoriyası

Dissertasiyanın müdafiəsi «__»_____2016-cı il tarixində saat ____da Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində təşkil edilmiş BFD 03.013 şifrlı birdəfəlik dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ -1078, Bakı şəh., Səməd Vurğun küç. 163 (ATU-nun patoloji fiziologiya kafedrası, II mərtəbə).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat «__»_____2016-cı il tarixində göndərilmişdir.

BFD birdəfəlik

Dissertasiya şurasının elmi katibi
tibb üzrə elmlər doktoru,
professor

M.Q.Allahverdiyev

**Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 413. Tiraj 100.**

**Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.**

GUNEL MAARIF KIZI AYYUBOVA
ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF MENINGEAL, VASCULAR
AND NEURAL ELEMENTS IN BRAIN CORTEX DURING
EXPERIMENTAL ENDOTOXEMIA

Summary

The aim of the present research was investigation of ultrastructural changes in meningeal, neural, glial and vascular elements of brain cortex at acute endotoxemia, as well as clarifying possible ways in macromolecule transport through blood-brain barrier (BBB) during acute inflammation.

The research work was performed on 30 white rats weighted 200-260 g. The light and electron microscopical, morphometrical and statistical methods of investigation were used. The model of acute endotoxemia was induced by the injection of purified lypopolysaccharide (endotoxin of *E. coli*) at a dose of 1 mg/kg into caudate vein of white rats. All manipulations on animals were performed under the deep anaesthesia.

Dilatation of subarachnoid, subpial and perivascular spaces as result of edema fluid accumulation, observation of formed elements of blood, especially lymphocytes in subarachnoid space, increase in the amount of activated microglial cells, along with edema in astrocytic endfeet were evidences of inflammatory process in meningeal as well as parenchymal elements of the brain 2 hours after the endotoxin injection.

Disturbances of blood-brain barrier (BBB) structural integrity were verified by observation of: fenestrae with diameter of 30 – 40 nm in peripheral parts of dark endothelial cells; disturbances in structural integrity of endothelial cell plasma membrane as well as tight junctions between edematous endotheliocytes; significant thickening and destructions seen in basement membranes around cortical capillaries. Alterations in BBB integrity immediate contact of LPS with its reseptor TLR4 on the surface of neural cells, as well as microglial cells lead to their activation, which taken together results in appearance of dark degenerating neurons throughout brain cortex. The ultrastructural parameters of dying cortical neurons are in accordance with indications of neither necrotic nor apoptotic ways of cellular death.

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktuallığı. Sinir sisteminin ayrı-ayrı şöbələrinin təşkilində iştirak edən strukturların makro-mikroskopik anatomiyası və miyeloarxitektonikası istər ölkə (Balakışiyev K.Ə., 1935; Şadlinski V. B., 1982, Qasimov E. K., 2000 və b.), istərsə də əcnəbi (Добровольский Г.Ф., 1980, Abbott N., 2006 və b.) alimlər tərəfindən tədqiq edilmişdir. Lakin, mərkəzi sinir sisteminin böyük hissəsini təşkil edən və öz morfo – funksional xüsusiyyətlərinə görə digər orqanlardan fərqlənən böyük yarımkürələr qabığının müxtəlif patologiyalar zamanı ultraskrutur xüsusiyyətləri hələ də tam dəqiqləşdirilməmişdir.

Beyindəxili arteriyaların ətrafında yerləşən perivaskulyar sahələri əhatə edən strukturlar haqqında isə bir-birini inkar edən məlumatlar hələ də dərc olunmaqdadır. Belə ki, əksər elmi tədqiqat işlərinin (Killer H., 2003; Zakharov A. et al., 2003] bu sahələri subaraxnoidal boşluğun davamı kimi təsvir etmələrinə baxmayaraq R.Weller və əməkdaşları (Carare R., 2008; Weller R., 2009) elektron-mikroskopik tədqiqatlara əsaslanaraq beyin qabığında damarətrafı sahələrin arterial damarların adventisiya qışası ilə yumşaq qışa elementləri arasında yerləşdiyini və subaraxnoidal boşluqla bilavasitə əlaqəsinin olmadığını qeyd edirlər.

Böyük beyin yarımkürələri qabığında maye nəqliyyatının spesifikliyi və bu prosesin pozulmasının müxtəlif simptom və sindromların, o cümlədən müxtəlif mənşəli ödəmlərin əsas patoloji amil olduğu artıq sübut edilmişdir (Glass C., 2010). Bu baxımdan, öz rastgəlmə faizinə və törətdiyi dəyişikliklərə görə kliniki cəhətdən daha çox maraq doğurarı iltihab mənşəli ödəmlərin, xüsusilə də qram-mənfi bakteriyaların endotoksini tərəfindən törədilən fəsadların tədqiqidir. Beyin parenximasında hüceyrəarası sahələrin hədsiz dərəcədə az olması “beyin ödəmi” zamanı ödem mayesinin harada toplandığı haqda məlumatların dəqiqləşdirilməsini qaçılmaz edir.

Son illərdə müasir təbabətin diaqnostika və müalicə metodları sahəsində əldə etdiyi nailiyyətlərə baxmayaraq qanda sirkulyasiya edən endotoksina cavab reaksiyası olan endotoksemik şok 40-70% hallarda ölümlə nəticələnir (Gofton T., 2012). Septik xəstələrin 71%-də isə septik ensefalopatiya adlanan (Ziaja M., 2013) və patofiziologiyası, səbəb və mexanizmləri, eləcə də morfoloji əsasları hələ də tam aydın olmayan kəskin beyin disfunksiyası müşahidə olunur (Deng X., 2011; Frontera D., 2012). Sepsisli xəstələr arasında, hətta inkişaf etmiş ölkələrdə belə, illik ölüm faizlərinin 8%-ə qədər artdığı və septik ensefalopatiyaların buna başlıca səbəb olduğu göstərilir (Zhang L., 2012; Ziaja M., 2013). Endotoksemiyanın endotel və astrosit hüceyrələrinin disfunksiyasına səbəb olmaqla beyin qan

dövrünün pozulmasına gətirib çıxardığı bildirilir (Czapski G., 2007). Bununla yanaşı, sistemli iltihab reaksiyaları zamanı, xüsusilə də xəstəliyin ilk saatlarında istər beyin qabığı damarlarında, istərsə də hematoensefalik baryerin təşkilində iştirak edən törəmələrdə baş verən morfo-funksional dəyişikliklər ultrastruktur səviyyədə ətraflı öyrənilməmişdir.

Lipopolisaxaridin (LPS) və ya endotoksinin neyrodegenerativ proseslərin [Alsheimer və Parkinson xəstəlikləri, degenerativ yan skleroz] inkişafında, proqressivləşməsində və bu xəstəliklərin proqnozunun müəyyən edilməsində bilavasitə iştirakı yalnız eksperimental deyil, həmçinin epidemioloji və klinik təcrübələr nəticəsində sübut olunmuşdur (Krstic D., 2012). Bundan əlavə, LPS-in neyronlara təsirinin qliya-asılı bir proses olduğu, eləcə də mikroqliya aktivləşməsi ilə həyata keçən iltihab reaksiyalarının neyrodegenerativ xəstəliklərin inkişafına səbəb olan ən başlıca risk faktorları olduğu da artıq ümumən qəbul edilmişdir (Krstic D., 2012, Song S., 2012). Beləliklə, mərkəzi sinir sistemində müxtəlif patoloji proseslər zamanı damar-sinir-qliya elementlərinin birgə fəaliyyəti kəskin endotoksemiya şəraitində bu törəmələrin ultrastruktur xüsusiyyətlərinin kompleks şəkildə tədqiqini qaçılmaz edir.

İşin məqsədini kəskin eksperimental endotoksemiya zamanı beyin qabığının qısa, damar, sinir və neyroqliya elementlərinin histotopoqrafiyasında, histoloji və ultrastruktur quruluşlarında baş verən dəyişikliklərin müəyyənəşdirilməsi təşkil edir.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Yumşaq qısa və beyin qabığı elementlərinin (qliya, neyropil, neyron) ultrastrukturunu, o cümlədən qabığın qidalanmasında iştirak edən damarların gedişini və histotopoqrafik xüsusiyyətlərini dəqiqləşdirmək;
2. Endotoksemiya zamanı beyin qabığında qısaarası, qısaaltı, damarətrafi sahələri və onları əhatə edən strukturlarda baş verən dəyişikliklərin morfoloji əsaslarını müəyyən etmək;
3. Eksperimental endotoksemiya zamanı beyin qabığı damarlarının və hematoensefalik baryerin təşkilində iştirak edən törəmələrin hüceyrə tərkibində, histotopoqrafiyasında, histoloji və ultrastruktur parametrlərində baş verən dəyişiklikləri müəyyənəşdirmək;
4. *E. coli* endotoksininin təsiri fonunda beyin qabığının sinir hüceyrələri və neyropil elementlərində baş verən patoloji dəyişiklikləri ultrastruktur səviyyədə tədqiq etmək;
5. Eksperimental ödəm şəraitində baş beyin qabığı qliositlərini, eləcə də neyroqliya - sinir qarşılıqlı əlaqələrini ultrastruktur səviyyədə

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБОЛОЧЕЧНЫХ, СОСУДИСТЫХ И НЕРВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСЕМИИ

Резюме

Целью исследования было изучение ультраструктурных изменений оболочечно-нервно-глио-сосудистых элементов коры головного мозга при острой экспериментальной эндотоксемии, а также уточнение возможных путей транспорта макромолекул через гематоэнцефалитический барьер (ГЭБ) при остром воспалении.

Работа выполнена на 30 зрелых белых крысах, весом 200-260 г. В ходе работы использованы свето- и электронно-микроскопический, морфометрический и статистический методы исследования. Модель острой эндотоксемии индуцирована путем введения в хвостовую вену крысы очищенного эндотоксина или липополисахарида *E.coli* (ЛПС) в дозе 1 мг/кг. Все манипуляции над животными проводились под общей анестезией.

Расширение субарахноидального, субпиального и периваскулярных пространств под действием отечной жидкости, определение форменных элементов крови в субарахноидальном пространстве, увеличение количества активированных микроглиальных клеток, а также отек астроцитарных ножек спустя 2 часа после введения эндотоксина свидетельствуют о развитии острого воспалительного процесса, как в оболочках мозга, так и в паренхиме мозговой ткани.

Обнаружение фенестр диаметром 30 – 40 нм в периферических частях электронно-темных эндотелиоцитов; нарушение целостности плазмалеммы, а также плотных контактов между отечными эндотелиоцитами; заметное утолщение и деструктивные изменения базальной мембраны корковых капилляров свидетельствуют о нарушении целостности гематоэнцефалитического барьера (ГЭБ). Указанные изменения ГЭБ создают условия для непосредственного контакта ЛПС с его рецепторами TLR4 на поверхности нервных, а также микроглиальных клеток, способствуя их активации, которые в комплексе приводят к появлению по всей коре головного мозга темных дегенеративных нейронов, ультраструктурные параметры которых не соответствуют показателям не некротического, не апототического пути клеточной смерти.

- endotoxemia.// 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Stockholm, Sweden, September 8-11, 2012. P. 507. Collaborators: Qasimov E., Ghaffarzagadan R.
20. Kəskin Endotoksemiya zamanı hematoensefalik səddin tamlığının pozulmasının ultrastruktur xarakteristikası. // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2012, № 4, səh. 54-61. Həmmüəllif: Qasimov E. K.
 21. Ağ siçovulun beyin qabığında mikroqliya hüceyrələrinin histotopoqrafiyası və ultrastruktur quruluş xüsusiyyətləri. Azərbaycan Tibb Universiteti əməkdaşlarının elmi-tədqiqat işlərinin yekunlarına həsr edilmiş “Təbabətin aktual problemləri” mövzusunda elmi konfrans materialları, 2014, s.214-216. Həmmüəlliflər: Sultanova T. Ə., İbrahimova T. A., Mehtiyev M. R.
 22. Beyin qabığında neyroqliya hüceyrələrinin qarşılıqlı histotopoqrafiyası və ultrastruktur quruluş xüsusiyyətləri. Anatomiya kafedrasının 95 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları. 2014, s. 51-55. Həmmüəlliflər: Sultanova T. Ə., Nəcəfova T. M., Mehraliyeva G. Ə.
 23. Kəskin endotoksemiya zamanı beyin yarımkürələri qabığında neyroqliya hüceyrələrinin ultrastruktur xüsusiyyətləri. Anatomiya kafedrasının 95 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları. 2014, s. 46-50. Həmmüəlliflər: İbrahimova T. A., Tahirova S. N., Mənsimov A. Ə.
 24. Eksperimental endotoksemiya zamanı astrositar ayaqcıqlarla mikroqliya hüceyrələrinin qarşılıqlı histotopoqrafiyası və ultrastruktur xüsusiyyətləri. Azərbaycan Tibb Universiteti əməkdaşlarının elmi-tədqiqat işlərinin yekunlarına həsr edilmiş “Təbabətin aktual problemləri” mövzusunda elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2015, səh.165. Həmmüəlliflər: Kərimova E. S., Şahməmmədova A. İ., Sadıqova G. H.
 25. Ağ siçovulda beyin qabığı hüddudi qliyasının təşkilində iştirak edən strukturların elektron mikroskopik xarakteristikası. Azərbaycan Tibb Universiteti əməkdaşlarının elmi-tədqiqat işlərinin yekunlarına həsr edilmiş “Təbabətin aktual problemləri” mövzusunda elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2015, səh.166. Həmmüəlliflər: Sultanova T. Ə., Əliyeva İ. O., Nərimanova S. H.
 26. Structural changes in microvascular endothelial cells of brain sheath and spinal ganglia in experimental endotoxemia. Light and electron microscopic studies. Вісник морфології. Україна, г. Вінниця, 2016, №1, Т.22, стр. 7 – 16, Collaborators: Gasimov E. K., Alyarbayova A. A., Huseynova Sh. A., Rzayev F. H.

ГЮНЕЛЬ МААРИФ КЫЗЫ ЭЙЮБОВА

- müqayisəli şəkildə tədqiq etmək;
6. Endotoksemiya zamanı beyin qabığının neyroqliya, sinir, damar elementlərinin və interstisial sahənin morfo- və stereometrik parametrlərində baş verən dəyişiklikləri nəzarət qrupu ilə müqayisədə ətraflı tədqiq etmək.

Elmi yenilik:

- Nəzarət qrupu heyvanlarında beyin qabığının qısa-damar-hüddudi qliya elementlərinin qarşılıqlı əlaqələrinin xüsusiyyətləri ultrastruktur səviyyədə ətraflı tədqiq edilmişdir;
- Kəskin endotoksemiya zamanı istər beyin səthində, istərsə də beyindəxili damarların ətrafında yerləşən beynin yumşaq qışasının tamlığının pozulması və subaraxnoidal boşluqda sərbəst şəkildə qanın formalı elementlərinə rast gəlinməsi qısa elementlərinin sədd rolunu oynaması haqqda fikirlərin heç bir əsası olmadığını nümayiş etdirmişdir.
- İlk dəfə olaraq kəskin iltihab zamanı beyin kapilyarlarında eritrosit və monositlərdən təşkil olunmuş tıxaclar və hematoensefalik səddin pozulması yolları, o cümlədən beyin qabığında damar divarı keçiriciliyinin artmasının yeni ultrastruktur əlaməti olan bazal zarın destruktiv dəyişiklikləri aşkar edilmişdir;
- Eksperimental endotoksemiya zamanı beyin qabığında istər perivaskulyar, istərsə də degenerasiyaya uğrayan neyronlarla əlaqəli mikroqliya hüceyrələrinin miqdarının artması və ultrastruktur səviyyədə mikroqliya aktivləşməsinin morfoloji əlamətləri aşkar edilmişdir;
- Eksperimental endotoksemiya modelində ilk dəfə müəyyən olunmuşdur ki, beyin qabığı neyronlarının degenerasiya forması (tünd neyron) öz ultrastruktur parametrlərinə görə hüceyrələrin apoptotik və nekrotik ölüm formalarından tam fərqlənir.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

1. Hər 1 kq çəkiyə 1 mq olmaqla vena daxilinə yeridilmiş təmizlənmiş E.coli endotoksini [Serotip 0111:B4, İnvivoGen - USA], iki saat ərzində baş beyin qabığı və onu əhatə edən qışaların birləşdirici toxuma elementlərinin ultrastrukturlarında kəskin iltihaba xas olan dəyişikliklər törədir.
2. Yarımkürələr qabığına daxil olan arterial damarların ətrafında yerləşən Virxov-Robin səhələrinin formalaşmasında perivaskulyar sahələrlə yanaşı subpial boşluq da iştirak edir.
3. Beyin qabığı kapilyarlarının diametrinin 4-6 mikrometr –dən artıq olmaması kəskin endotoksemiya zamanı həmin kapilyarlarda qanın formalı

elementlərindən ibarət tıxacların yaranmasına şərait yaradır; venadaxilinə yeridilmiş endotoksin hematoensefalik baryerin təşkilində iştirak edən strukturların tamlığının pozulmasına səbəb olur;

4. Endotoksemiya zamanı beyin qabığında interstisial ödem və neyropil elementlərinin, o cümlədən miyelinli sinir liflərinin degenerativ dəyişiklikləri daha çox postkapilyar venulaların ətrafında müşahidə edilir.
5. Kəskin endotoksemiya zamanı hər iki yarımkürələr qabığında normal strukturlu neyronlarla yanaşı degenerasiyaya uğrayan tünd neyronlar, onlarla bilavasitə təmasda isə aktivləşmiş mikroqliya hüceyrələri müşahidə edilir.

Praktik əhəmiyyəti. Əldə olunan məlumatların praktiki əhəmiyyəti onunla müəyyənləşdirilir ki, nəzarət qrupu heyvanların beyin qabığının istər toluidin abısı ilə rənglənmiş yarımnazik kəsikləri, istərsə də elektron mikroskopik şəkilləri bu orqanın bütün hüceyrəvi elementləri ilə yanaşı neyropil elementlərinin, o cümlədən sinaptik əlaqələrin, kriostat kəsiklər isə beyin qabığının angioarxitektonikasının tədrisi məqsədi ilə anatomiya və histologiya fənlərinin mühazirə kurslarında, eləcə də praktik məşğələlərində istifadə oluna bilər.

Beyin qabığının sinir və qliya elementlərinin, eləcə də mikrodamarların divarında yerləşən törəmələrin distrofik-destruktiv dəyişiklikləri, sinir hüceyrələrində müşahidə olunan degenerativ dəyişikliklər endotoksemik ensefalopatiyanın morfoloji əsaslarını təşkil edir. Bu zaman müalicə üsullarının tətbiqində əsas hədəfin seçilməsi zamanı müvafiq kliniki simptomların meydana çıxmasına başlıca səbəbin bir tərəfdən hematoensefalitik baryerin tamlığının pozulması, digər bir tərəfdən isə mikroqliya aktivasiyası olduğu mütləq nəzərə alınmalıdır.

Hematoensefalik baryerin pozulmasına səbəb olan hüceyrəvi proseslərin dərinədən öyrənilməsi isə bir tərəfdən bu pozuntuları aradan qaldırmaq istiqamətində effektiv metodların işlənilib hazırlanmasında, digər bir tərəfdən isə septik ensefalopatiya əlamətlərinin erkən diaqnostikasının aparılması istiqamətində yeni markerlərin müəyyən edilməsi və vaxtında müalicə tədbirlərinin görülməsində böyük elmi-praktik əhəmiyyət daşıyır.

İşin praktikaya tətbiqi. Dissertasiya işinin bir qrup mikrofotografiyaları və elektronqramları Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Elmin İnkişafı Fondunun Qrant layihəsinə (Qrant № EIF-2011-1(3)-82/44/3), Azərbaycan Tibb Universitetinin histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrasında tədris proqramında istifadə edilən "Histologiya atlasına" (2010) və Histologiya üzrə test kitablarına daxil edilmişdir.

//Sağlamlıq jurnalı, Bakı. 2010, № 6, s. 14-22.

10. Ultrastructural Characteristics of Cerebral Cortex Astrocytes in Experimental Acute Endotoxemia. In: 10th International Conference on Alzheimer's Disease; July 10-15, 2010. Honolulu, Hawaii, USA. Alzheimer's & Dementia. July 2010; Vol. 6, Issue 4 (Supplement), P. S753. Collaborators: Gasimov E., Obrenovich M.E. and Aliev G.
11. Кавеола - опосредованный транцитоз при экспериментальном отеке. Материалы X Конгресса Международной ассоциации морфологов. Ярославль (29-30 сентября 2010 г.). Морфология, 2010, т.137, № 4, с. 55. Соавторы: Гасымов Э.К., Гулиева Н.Т.
12. Echerichia Coli bakteriyasının bağırsaq epitelinə təsir mexanizmi. Azərbaycan təbabətinin müasir yenilikləri, 2010, № 2, səh.10-16. Həmmüəlliflər: Qasimov E.K., Quliyeva N.T., Əliyərbəyova A.Ə.
13. Неапоптотическая форма гибели нейронов коры головного мозга при острой эндотоксемии. АТЖ, 2011, № 2, səh. 53-60. Соавтор: Гасымов Э. К.
14. Ultrastructural analysis of the dark neuron formation during experimental endotoxemia: implications for Alzheimer's disease. In: 11th International Conference on Alzheimer's Disease; July 16-21, 2011. Paris, France. J. Alzheimer's & Dementia. July 2011; Vol. 7, Issue 4 (Supplement 1), P. S708. Collaborators: Qasimov E., Rafie G.
15. Endotoxin of E.coli as an initiator factor of neuroinflammation. Reports National Academy of Sciences of Azerbaijan, 2011, t.LXVII, N:4, p.107-116. Collaborators: Gasimov E.K., Aliarbekova A.A., Akperov E.C., Ghaffar zadagan R.
16. Ультрасруктурные показатели участия мононуклеарных фагоцитов в формировании эндотоксемического отека в коре головного мозга, спинальных ганглиях и периферических нервах. Вестник Инновационного Евразийского Университета, 2011, №2, стр.207-213 Соавторы: Гасымов Э.К., Кулиева Н.Т., Алиярбекова А.А..
17. Appearance of perineurial windows in spinal ganglions and in sciatic nerve during acute experimental endotoxemia. light and electron microscopic study. PNS/Inflammatory Neuropathy Consortium Meeting Rotterdam, The Netherlands (June 24-27, 2012), p. 43. Collaborators: Gasimov E., Alyarbayova A., Quliyeva N., Huseynova Sh., Ghaffar zadagan R
18. Гистотопография мононуклеарных фагоцитов в коре головного мозга, спинальных ганглиях и периферических нервах при острой эндотоксемии. //Материалы XI Конгресса Международной ассоциации морфологов. Морфология. 2012, Т. 141, No 3, стр. 45. Соавторы: Гасымов Э.К., Эюбова Г.М, Кулиева Н.Т., Алиярбекова А.А., Лихачева Л.М.
19. Ultrastructural characteristics of blood-brain barrier breakdown at acute

DİSSERTASIYANIN ƏSAS MÜDDƏALARI ÜZRƏ

ÇAP EDİLMİŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI

1. Ультраструктурная характеристика сосудисто-глиальных элементов коры головного мозга при экспериментальной эндотоксемии / Материалы конференции, посвященной 65-летию профессора А.Т.Агаева. Баку, 2009, с.246-247. Соавторы: Гасымов Э.К., Кулиева Н.Е.
2. Acute endotoxemia as an initiator factor for brain inflammation: Implications for Alzheimer's disease. ICAD Conference, Vienna Austria, July 11-16, 2009. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. 2009, v. 5, №4, suppl. 1, p.45. Collaborators: Gasimov E., Qulieva N., Aliev G.
3. Perinevral qışanın təşkilində iştirak edən strukturların histoloji və ultrastruktur quruluş xüsusiyyətləri // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2009, № 4. Həmmüəlliflər: Qasimov E.K., Əkbərov E.Ç., Quliyeva N.T., Nəcəfova T.M., Əliyərbəyova A.Ə.
4. Acute endotoxemia as an initiator factor for brain inflammation: implications for vascular dementia. In: 6th International Congress on Vascular Dementia, Barcelona, Spain, November 19-22, 2009 (oral presentation). Abstract Book: Page 522. Collaborators: Gasimov E., Akperov E. and Aliev G.
5. Structural condition of the perineurial sheath of the sciatic nerve at the experimental edema. VI Kongress Polskiego Towarz ystwa Psychogeriatrycznego (PTPG), Wrocław, Poland/ Journal Psychogeriatrya Polska 3-4.12.2009, vol 6, № 4, p. XI. Collaborators: Gasimov E. K., Quliyeva N. T., Palacios H.H., Pacheco G.J., Aliev G. M.
6. Морфометрические и ультраструктурные параметры структурных элементов седалищного нерва белой крысы. Ж. Медицинские науки (Россия) 2009, № 6, стр.59-62. Соавторы: Гасымов Э.К. , Лихачева Л.М. , Гулиева Н.Т. , Гусейнова Ш.А.
7. E.Coli endokosininin təsiri zamanı beyin qabığının damar-qliya elementlərində baş verən patoloji dəyişikliklərin molekulyar əsasları. (Ədəbiyyat icmalı). ATU-nun İnsan anatomiyası kafedrasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfransın elmi məqalələr toplusu. Bakı, 2009, səh.172 - 175. Həmmüəlliflər: Qasimov E.K., Hüseynova Ş.Ə., Quliyeva N.T., Əliyev G.M.
8. Eksperimental ödem şəraitində oturaq sinirinin perinevral qışasının histoloji və elektron mikroskopik quruluş xüsusiyyətləri // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2010, № 1 , s. 88-92. Həmmüəlliflər: Qasimov E.K., Quliyeva N.T., Əkbərov E.Ç
9. Beyin qabığında astrositlərin sinir hüceyrələri ilə qarşılıqlı əlaqələri.

Dərc edilmiş elmi işlər. Dissertasiyanın materialları əsasında 26 elmi iş çap edilmişdir. Onlardan 3 - ü xaricdə olmaqla 10 - u jurnal məqaləsi və 9- u xaricdə olmaqla 16 - ı tezisdır.

İşin müzakirəsi. Dissertasiyanın materialları təqdim olunmuş və müzakirə edilmişdir: Azərbaycan Tibb Universitetinin “Histologiya, embriologiya və sitologiya” kafedrasının elmi-metodik şuralarında (2009 - 2015), ATU-nun İnsan anatomiyası kafedrasının 90 illik (2009) və 95 illik (2014) yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfranslarda, Tibb elmləri doktoru Ə.T.Ağayevin anadan olmasının 65 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransda (Bakı, 2009), Polşa Psixogeriatrlar Assosiasiyasının VI Beynəlxalq Konqresində (Polşa, Vrotslav, 2009), Alsheymer xəstəliyi ilə əlaqədar Beynəlxalq Konqreslərdə [Vienna Austria, 2009; Honolulu, Hawaii, USA 2010; Paris, France, 2011], Beynəlxalq Morfoloqlar Assosiasiyasının X-cu [Yaroslavl 2010] və XI-ci Konqreslərində [Moskva 2012], ABŞ-ın Periferik Sinir Cəmiyyəti (PNS) və İltihabi Nevropatiya konsorsiumunun birgə konqresində (Hollandiya, Rotterdam 2012), Nevrologiya cəmiyyətləri Avropa Federasiyasının XVI-cı Konqresində [Stockholm, Sweden 2012]. ATU əməkdaşlarının elmi tədqiqat işlərinin yekunlarına həsr edilmiş “Təbabətin aktual problemləri” mövzusunda elmi konfranslarda (2014, 2015) və ATU-nun kafedralararası elmi konfransında (Bakı, 16.11.2015).

Dissertasiyanın quruluşu və həcmi. Dissertasiya – giriş, 6 fəsil, nəticə, praktik tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. İş: 97 işıq mikroskopik (bunlardan 28 kriostat, 69 yarımnaqiz kəsik olmaqla) və 124 elektronogram; 7 diaqram; 2 cədvəl daxil olmaqla kompüterdə yazılmış 219 səhifə həcmindədir. 243 mənbədən ibarət ədəbiyyat siyahısı verilmişdir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat çəkisi 200-260 qram olan, 30 baş yetkin laborator ağ siçovulların və onlardan əldə edilmiş beyin qabığının hissələri üzərində aparılmışdır. Tədqiqat obyektləri 2 qrupa bölünmüşdür. 1-ci qrupa daxil olan 10 baş ağ siçovula təmizlənmiş LPS (Serotip 0111: B 4 qrup; İn vivo Gen, San Diego, USA, № 78H4086) 1mq/kq olmaqla 0,5 ml fizioloji məhlulda həll edilərək quyruq venasına yeridilməklə eksperimental endotoksemiya modeli yaradılmışdır. İkinci (nəzarət) qrupuna daxil olan 10 baş ağ siçovulun quyruq venasına isə yalnız 0,5 ml fizioloji məhlul yeridilmişdir.

Eksperimentin başlanğıcından 2 saat sonra həm nəzarət, həm də

eksperimental heyvanlardan ümumi keyləşdirmə altında cərrahi alətlərin köməkliyi ilə hər iki (sağ və sol) yarımkürədən olmaq şərti ilə yan şırımın yaxınlığında ağ siçovulun beyin qabığının ənsə və gicgah paylarına müvafiq nahiyyələrindən tikələr götürülmüş, fosfat buferində (pH=7,4) hazırlanmış 2%-li qlüturaldehid, 2%-li paraformaldehid və 0,1%-li pikrin turşusu məhlulunda fiksasiya edilmişdir. İmmersion üsulla yanaşı perfuzion fiksasiya üsulundan da istifadə edilmişdir. Bu məqsədlə 5 baş laborator heyvanın qalxan aortasına yeridilmiş kateter vasitəsilə damarlar əvvəlcə 500 ml fizioloji məhlul + 50 Vahid heparin + 1ml 1% papaverin hidroxloridin daxil edildiyi xüsusi tərkibli məhlul, sonra fiksator məhlulu ilə perfuziya edilmişdir. Fiksator məhlulu 0, 1 M (pH=7,4) fosfat buferində hazırlanmış 4%-li paraformaldehid və 0, 5%-li qlüturaldehid qarışığından ibarət olmuşdur. Daha sonra əldə olunmuş beyin qabığı tikələri 1%-li osmium turşusu məhlulunda postfiksasiya edildikdən sonra artan dərəcəli etil spirti məhlullarında susuzlaşdırılaraq Araldit-Epon və Spur qətranlarında blok halına salınmışdır.

Sonunculardan LKB III və Reichert (İsveç) ultramikrotomlarında yarım- və ultranazik kəsiklər hazırlanmışdır.

Beyin qabığının qanla təhizatını təmin edən damarların gedişatını öyrənmək məqsədilə 5 baş ağ siçovulda perfuziya üsulundan istifadə olunmuşdur. Qırıqotu peroksida ilə perfuziya edilmiş siçovullar dərhal öldürüldükdən sonra onlardan cərrahi alətlərin köməkliyi ilə əldə edilmiş beyin qabığı tikələri kriostatda dondurulmuşdur. Dondurulmuş beyin qabıqlarından beyin səthinə köndələn kriostat kəsikləri alınıb 3, 3 – diaminobenzidintetrahidroksid (DAB) məhlulunda inkubasiya edildikdən sonra mikroskopiya olunmuşdur.

Qalınlıqları 2 mkm-ə qədər olan yarımnazik kəsiklər metilen abısı və toluidin abısı boyaqları ilə boyandıqdan sonra «LatiMet» işıq mikroskopunun köməkliyi ilə tədqiq edilmişdir. Lazımi hissələrin mikrofototəşkiləri müxtəlif böyüdücülər altında rəqəmsal «Pixera» fotokamerası (ABŞ) vasitəsilə çekilmişdir. Kriostat kəsiklərinin bir qismi “Photoshop” proqramının inversiya rejimində işlənmişdir.

Qalınlıqları 70-110 nm arasında olan ultranazik kəsiklər 75-80 Kv gərginlikli Hitachi-HU-12A və JEM-1200 CX elektron mikroskoplarında (Yaponiya) tədqiq edilmişdir.

Yarımnazik və ultranazik kəsiklərdən alınmış mikrofotolar və elektronqrammalar üzərində beyin yarımkürələri qabığının müxtəlif qatlarında yerləşən normal strukturlu və degenerasiyaya uğrayan sinir hüceyrələrinin, eləcə də neyroqliositlərin ölçüləri, ümumi sahələri,

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Tədqiqatın nəticələrindən məlum olur ki, kəskin endotoksemiyalar zamanı beyin qabığında əsas ağırlaşmaları törədən ilkin əlamətin hematoensefalik səddin pozulması nəticəsində meydana çıxan ödem mayesi olduğunu nəzərə alaraq, yaranma səbəbindən asılı olmayaraq, iltihabi xəstəliklərin müalicəsi zamanı beyin ödeminə qarşı yönəldilmiş tədbirlər ön plana çəkilməlidir.
2. Sistem xarakterli patoloji proseslərin iltihabi və yaxud degenerativ olmasından asılı olmayaraq, kəskin endotoksemiyalarda çox təsadüf edilən ağırlaşmaların - poliorqan çatışmazlığı, septik şok və s. qarşısını almaq məqsədilə aparılan simptomatik və antibakterial müalicə ilə yanaşı, orqanizmin (dövr edən qanın) endotoksindən mümkün qədər tez təmizlənməsi tədbirləri, o cümlədən lipopolisaxaridin fəallığının azaldılmasına yönəldilmiş preparatların tətbiqi həyata keçirilməsi tövsiyyə olunur.
3. LPS – in təsirindən fəal vəziyyətə düşmüş mikroqliya hüceyrələrinin beyin qabığı neyronlarının məhvində səbəb olduğunu nəzərə alaraq mikroqliya aktivləşməsi bir çox nevroloji sindomların, o cümlədən septik ensefalopatiya və neyrodegenerativ xəstəliklərin müalicəsində başlıca hədəflərdən biri kimi seçilməsi məsləhətdir.

NƏTİCƏLƏR

1. Beyin qabığının səthində yerləşən hüddudi qliyanının tərkibində astrosit ayaqcıqları ilə yanaşı onlarla ümumi bazal lövhə ilə örtülmüş poliqonal formaya malik açıq sitoplazmalı və yastılaşmış tünd astrositlərin cisimləri də müəyyən olunur.
2. *E. coli* endotoksininin vena daxilinə yeridilməsi nəticəsində beyin qabığında subaraxnoidal, eləcə də subpial sahələrin ödem mayesinin toplanması nəticəsində genişlənməsi və yumşaq qışanın təmliğinin pozulması ilə müşayiət olunan kəskin iltihabi proses törənir.
3. Kəskin endotoksemiya zamanı hörümçəktorunabənzər qışanın atmaları daxilində, o cümlədən subaraxnoidal sahələrdə qanın formalı elementlərinin, xüsusilə də limfositlərin sərbəst yerləşmələrinə, digər tərəfdən isə perivaskulyar Virxov-Robin sahələrinin ödem mayesinin təsirindən nəzərə cərpacaq dərəcədə genişlənməsinə baxmayaraq, sonuncularda qanın formalı elementlərinə rast gəlinməmişdir.
4. Eksperimental ödem zamanı hemato-ensefalik baryerin pozulmasına gətirib çıxaran ultrastruktur əlamətlər: a) tünd endoteliositlərin periferik hissələrində diametri 30-40 nm olan dəliklərin (pəncərələrin) əmələ gəlməsi; b) ödemli endoteliositlərin plazmalemmasının təmliğinin və onlar arasında sıx əlaqələrin pozulması; c) bazal zarda destruktiv əlamətlər müşahidə edilmişdir.
5. Eksperimental endotoksemiya kortikal damarların ətrafında vazogen interstisial ödem yaranmasına səbəb olur. Ödem mayesinin tərkibində plazma zülalları ilə birlikdə osmotik aktiv ionların olması neyropil elementlərinin ətrafında yüksək osmotik təzyiq yaradaraq qabığın miyelinli sinir liflərində miyelin örtüyünün təmliğinin hissəvi və ya bütövlükdə pozulmasına, sinaptik əlaqələrin destruksiyasına səbəb olur.
6. Kəskin endotoksemiya nəticəsində beyin qabığında apoptozun ultrastruktur xüsusiyyətlərinə uyğun olmayan və tünd degenerativ neyronların meydana çıxması ilə müşahidə edilən sinir hüceyrələrinin ölümü aşkar edilir. Degenerativ neyronların yaxınlığında və onlarla bilavasitə təmasda aktivləşmiş mikroqliositlərin müəyyən edilməsi, sonuncuların neyrodegenerativ prosesdə aparıcı rol oynadığını göstərir.
7. Nəzarətlə müqayisədə kəskin endotoksemiya modelində interstisial sahənin və qliya hüceyrələrinin ümumi tutum faizlərinin nəzərə cərpacaq dərəcədə artmasına əsas səbəb bir tərəfdən iltihab reaksiyalarının inkişafı nəticəsində ödem mayesinin toplanmasıdır, digər bir tərəfdən sinir hüceyrələrinin degenerasiyası zamanı tutum faizlərinin aşağı düşməsidir.

hüceyrəarası sahənin (neyropil və damarlar daxil olmaqla) tutum faizləri, kriostat kəsiklərində isə beyin qabığı damarlarının mənfəz diametrləri mikrofotolar ilə eyni ölçülərə malik okulyar mikrometrlərin və nöqtələri arasında məsafələr eyni olan okulyar torların köməkliyi ilə müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatdan alınmış morfometrik göstəricilər variasion-statistik metodun köməkliyi ilə təhlil edilmişdir. Belə ki, istər nəzarət, istərsə də eksperimental endotoksemiya modelində beyin qabığında yerləşən neyronların ümumi sahələrinin morfometrik məlumatları əsasında variasion sıra tərtib edildikdən sonra maksimum və minimum göstəricilər, onlar arasında fərq (amplituda - R) və ədədi orta (X) müəyyənləşdirilərək B.Q.Kaplanın (1970) nəşr etdirdiyi statistik göstəricilərin ekspress-hesablama cədvəllərinin köməkliyi ilə orta kvadratik meyl (S), orta səhv (Sx), ədədi ortanın həddi səhvi (L ($p=0,95$ olmaq şərti ilə)) müəyyən olunmuşdur.

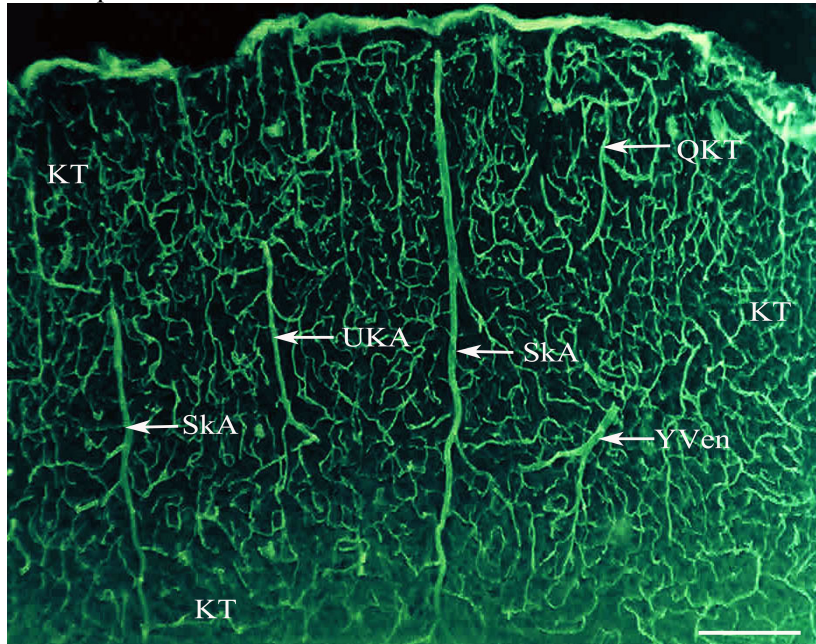
TƏDQIQATIN YEKUNLARI VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Tədqiqatın nəticələri beyin qabığında yerləşən qışa-qliya-damar qarşılıqlı əlaqələrinin bir sıra xüsusiyyətlərinin dəqiqləşdirilməsinə imkan yaratmışdı. Belə ki, əksər ədəbiyyatlarda beyin qabığını yumşaq qışa elementlərindən təcrid edən hüddudi qliya zarının tərkibinə yalnız astrosit ayaqcıqları (AA) aid edilməsinə baxmayaraq (Engelhardt B 2011) əldə olunan nəticələr göstərir ki, bu törəmənin tərkibində həmçinin astrosit hüceyrələrinin cisimlərinə də rast gəlinir. Bundan əlavə, beyin qabığı səthində astroqliyanın “klassik” görünüşə malik açıq sitoplazmalı nümayəndələri ilə yanaşı onlarla ümumi bazal lövhə ilə örtülmüş yastı formalı tünd hüceyrələrinə də rast gəlinir.

Əldə olunan nəticələr bir tərəfdən Virxov- Robin sahələrinin subaraxnoidal deyil subpial sahənin bilavasitə davamı olduğunu, digər tərəfdən isə yumşaq qışa elementləri arasında boş sahələrin aşkar edilməsi hüddudi qliya ilə damar divarı arasında maye cərəyanı üçün baryer rolunu oynayan hər hansı bir törəmənin olmadığını aydın nümayiş etdirir.

Beyin qabığının istər kriostat, istərsə də yarım- və ultranazik kəsiklərinin tədqiqi kortikal arterial damarların divarında bütöv olmayan daxili elastiki zarın, orta qışada isə bir, bəzən də yarımçıq iki qat əmələ gətirən saya əzələ hüceyrələrinin yerləşməsinə, eləcə də adı çəkilən damarların ümumi diametrinin 40mkm, mənfəz diametrlərinin isə 25mkm – dən artıq olmadığını aşkar etmişdir (Şək. 1). Bütün göstərilənlər isə

damarların qəbul olunmuş təsnifatında nəzər alınan göstəricilərə uyğun olaraq arteriya deyil (Reina-De La Torre F., et al. 1998, Yoshino H., 2009) arteriola olduqlarını sübut edir.



Şəkil 1. Beyin qabığı qidalandıran damarların kriostat kəşiyində görünüşü. İxtisarlar: KT – kapilyar tor; QKA – qısa kortikal arteriola; Ska – subkortikal arteriola; UKA- uzun kortikal arteriola; Yven – yığıcı venula.

Bundan əlavə, yumşaq qışadan perpendikulyar istiqamətdə beyin qabığına daxil olan arteriolalar ağ maddəyə qədər uzanan, mənfəz diametri 20 – 25mkm təşkil edən subkortikal və mənfəz diametri 12 – 18mkm olan kortikal olmaqla iki qrupa bölünmüşdür. Kortikal arteriolalar arasında isə uzun və qısa arteriolalar ayırd edilmişdir. Peroksidaza yeridilmiş damarların öyrənilməsi zamanı müəyyən edildi ki, ağ maddə istiqamətində yönələn uzun subkortikal arteriolalar belə qabığın orta qatlarında müəyyən sayda neyropilə daxil olan qidalandırıcı şaxələr verir. Bu cür şaxələrin olması isə subkortikal arteriolaların yalnız ağ maddənin deyil (Duvernoy H.,1999), həmçinin beyin qabığının özünün də bilavasitə qidalanmasında iştirak etdiyini göstərir.

Beyin qabığının miyelinli sinir liflərinin öyrənilməsi onların diametrinin periferik sinir sisteminə təsadüf edilən liflərin diametri ilə müqayisədə kiçik olub 400 nm - 2,5 mkm arasında dəyişdiyini, ox silindri

fodrini (qeyri-eritrositar spektrin) fraqmentasiyaya uğratmaqla neyronların ölümünün başlıca mediatorlarından birinə çevrilir (Camins A., 2009). Belə ki, spektrin qısalması kortikal sitoplazmanın möhkəmliyini azaldaraq (Martin S., 1995) plazmalemmanın tamlığını pozmaqla şərtlə onun hədsiz dərəcədə deformasiyaya uğramasına şərait yaradır.

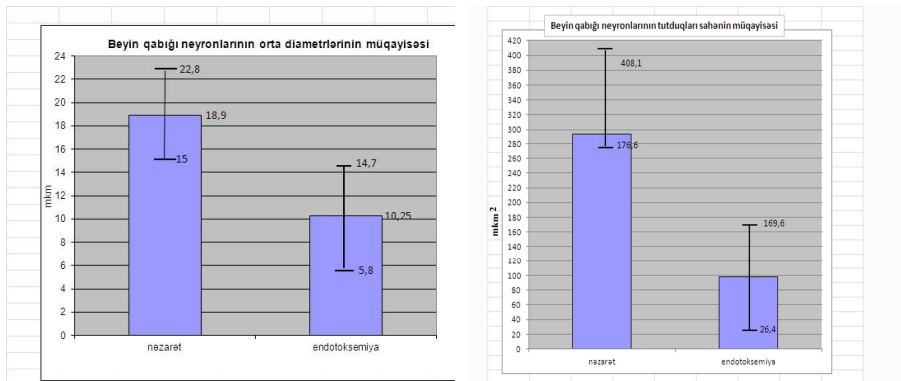
Plazmalemmanın struktur dayağını və bütövlüyünü təmin edən spektrin parçalanması həmçinin burada yerləşən müxtəlif ion kanalları, nasoslar və daşıyıcıların, o cümlədən natrium-kalsium dəyişdiricilərinin ($\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger-NCX) əks istiqamətdə fəaliyyət göstərməsinə səbəb olur (Rossi S., 2010). Bu zaman degenerasiyaya uğrayan hüceyrələrdən mayenin xaric olunmasında birbaşa əlaqəsi olan natrium ionlarının hüceyrə sitoplazmasından kənarlaşdırılması baş verir. Sonuncuya şərait yaradan digər amil isə LPS-in təsirindən HEB-in tamlığının pozulması nəticəsində interstisial mayenin kolloid-osmotik təzyiqinin artmasıdır (Mayhan W., 1998). Bütün göstərilənlər degenerasiyaya uğrayan sinir hüceyrələrinin susuzlaşdırılmasına, bununla da onların həcmnin kəskin azalmasına səbəb olur.

Ədəbiyyat məlumatlarının və əldə olunan nəticələrin təhlili bizə belə bir qənaətə gəlməyə imkan verir ki, nə nekroz, nə də apoptozun ultrastruktur göstəricilərinə uyğun olmayan tünd degenerativ neyronların formalaşması yalnız endotoksemiya deyil, digər patologialarda da beyin qabığı neyronlarının başlıca ölüm yolunu təşkil edir [Kövesdi E., 2007, Kroemer G., 2009]. Plazmalemmasının tamlığının pozulmaması şərti ilə bütün möhtəviyyəti tamamilə homogenizasiyaya uğrayan neyronların fraqmentlərinin isə gələcəkdə beyin qabığından kənarlaşdıracaq aktivləşmiş mikroqliya hüceyrələrinin onların ətrafında toplanması isə qeyd olunan fikri bir daha təsdiqləyir.

Beləliklə, tədqiqatın nəticələri göstərir ki, endotoksemiya zamanı beyin qabığında müşahidə olunan kəskin iltihab reaksiyaları və neyrodegenerativ dəyişikliklərin əsas səbəbi burada hematoensefalik baryerin ultrastrukturunda aşkar olunan pozuntulardır. Həmin pozuntulara səbəb olan molekulyar və hüceyrəvi proseslərin dərindən öyrənilməsi neyrodegenerativ xəstəliklərin və septik ensefalopatiyaların düzgün müalicəsi istiqamətində daha effektiv metodların işlənilib hazırlanmasına kömək edə bilər.

şişkinləşməsi, plazmalemmmanın tamlığının pozulması və s. kimi nekrotik hüceyrə ölümünün klassik meyarlarına (Kerr J. 1972, Kroemer G. 2009) tam uyğun gələn morfoloji əlamətlər müəyyən olunmamışdır (Şək. 3b).

Degenerasiyaya uğrayan neyronların ultrastruktur təhlili zamanı iki məqam xüsusilə diqqətimizi cəlb etmişdir: 1) hüceyrə zarının tamlığının pozulmaması şərtilə onun hədsiz dərəcədə deformasiyaya uğraması; 2) hüceyrənin həcmnin kəskin azalması. Belə ki, beyin qabığı neyronlarının endotoksemiya zamanı morfometrik göstəricilərinin tədqiqi onların istər diametrlərinin, istərsə də tutduqları sahənin nəzərə cərpacaq dərəcədə kiçildiyini nümayiş etdirir (Şək. 4).



Şəkil 3. Nəzarət və kəskin endotoksemiya heyvanların beyin qabığının müxtəlif qatlarında yerləşən sinir hüceyrələrinin orta diametrlərinin və əhatə etdikləri sahənin müqayisəli diaqramları.

LPS –in təsirindən beyin qabığında ödemlə müşayiət olunan mikrosirkulyasiya pozğunluqları və beyin qan dövranının pozulması son nəticədə başlıca oyaıcı neyromediator olan qlutamatın hüceyrəarası sahədə artıq miqdarda toplanmasına gətirib çıxarır (Mattson M., 2008, Kherani Z., 2008). Qlutamatın neyronlar üzərində yerləşən reseptorları ilə birləşməsi hüceyrədaxili Ca^{2+} ionlarının miqdarını artırır. Təsadüfi deyil ki, endotoksemiya zamanı degenerasiyaya uğrayan neyronlarda diqqəti cəlb edən məqamlardan biri də Ca^{2+} ionlarının deposu olan endoplazmatik şəbəkə sisternlərinin genişlənməsi və mitoxondrilərin şişkinləşməsi olmuşdur. Kalsiumun miqdarının artması bu ionlardan asılı papainəbənzər proteaza olan kalpainin aktivləşməsinə gətirib çıxarır (Martin S., 1995). Patoloji aktivasiyaya məruz qaldıqda kalpain bir çox kinaza və fosfatazaları, hüceyrə reseptorlarını, eləcə də kortikal sitoskeletonin əsas dayaq komponenti olan

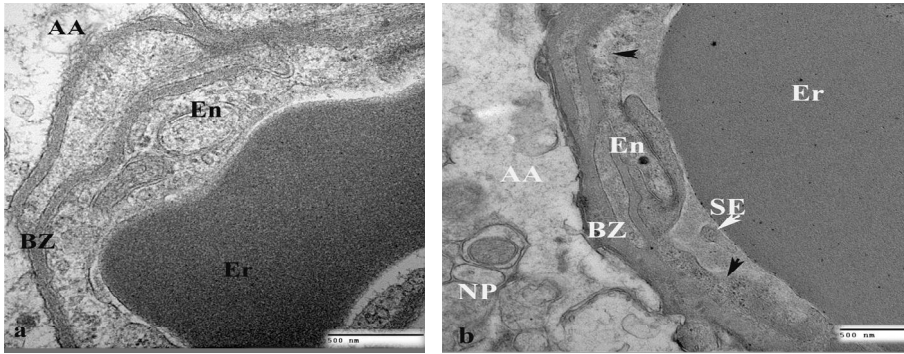
təşkil edən aksonun diametrinin lifin ümumi diametrinə nisbətinin və ya g-nisbətinin isə (Chomiak T., 2009) $\approx 0,76$ təşkil etdiyini göstərmişdir. Bu rəqəm enerji itkilərinin qarşısının alınması və məhdud həcm daxilində sahəyə qənaət baxımından əlverişli olub, beyin qabığında müəyyən diametrli aksonun miyelin qışasının periferik sinir sistemində eyni diametrə malik aksonların ətrafında yerləşən miyelin qışadan daha nazik olduğunu aydın nümayiş etdirir.

Ekspərimental endotoksemiya zamanı ağ siçovulların beyin qabığında kəskin iltihaba xas olan dəyişikliklər törənir. Məsələn, beyin damarlarında eritrosit və monositlərdən ibarət tıxacların yaranmasını, subaraxnoidal, subpial və Virxov- Robin sahələrində ödem mayesi ilə tutulmuş rənglənməyən (şəffaf) nahiyələrin nəzarət preparatları ilə müqayisədə genişlənməsini, aktivləşmiş mikroqliositlərin sayının artmasını, qanın formalı elementlərinin (əsasən limfositlər) subaraxnoidal sahəyə daxil olmasını göstərmək olar.

Bununla bərabər, aparılan morfometrik tədqiqatlar göstərir ki, endotoksemiya zamanı beyin qabığında neyroqliya hüceyrələrinin və interstisial sahənin ümumi tutumunun orta morfometrik göstəriciləri nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə müvafiq olaraq 1,5 və 1,08 dəfə artdığı halda, sinir hüceyrələrinin ümumi tutum sahəsi 0,6 dəfə az olmuşdur.

Qabıq kapilyarlarının mənfəz diametrinin 4-6 mkm-dən çox olmadığını nəzərə alaraq qeyd edə bilərik ki, endotoksemiya zamanı bu damarların formalı elementlərlə tutulması beyin qabığının müxtəlif hissələrində işemiyaya səbəb olan başlıca səbəblərdən biridir (Şək.2). Beyin qabığı kapilyarlarının divarında elektron mikroskopik olaraq ödemli və tünd endoteliositlərin müşahidə olunması; tünd endoteliositlərin periferik hissələrində diametri 30-40 nm olan dəliklərin (pəncərələrin) əmələ gəlməsi; ödemli endoteliositlər arasında sıx əlaqələrin, eləcə də endoteliositlərin plazmalemmasının destruksiyası; endoteliositləri əhatə edən bazal zarın qalınlaşması, bəzi nahiyələrdə isə onun üçqatlı strukturunun və tamlığının pozulması (Şək.2b) beyin qabığında hematoensefalik baryerin (HEB) tamlığının pozulması haqda məlumat verir.

Bəzi müəlliflərin fikrincə beyin toxumasında iltihab proseslərinin ilk mərhələsi olan HEB – in strukturunun pozulmasına (Maeda T., 2013) səbəb LPS-in bilavasitə endotela təsiri və nəticədə burada azot oksidinin (Villanueva A., 2009) və sitokinlərin (Steinman L., 2013) sintezidir. Digər müəlliflərin işlərində isə endotoksemiya nəticəsində beyin patologiyalarının yaranmasında komplement zülallarının mühüm rol oynadığı izlənilir (Flierl M., 2009).



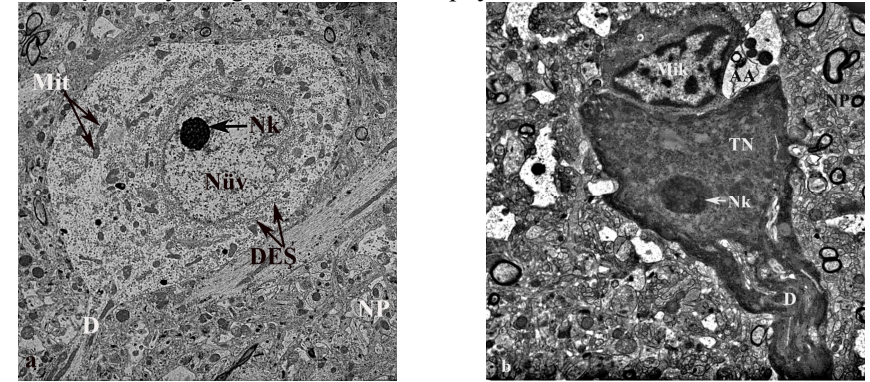
Şəkil 2. Beyin qabığında hematoensefalik baryerin nəzarət qrupunda və endotoksemiya zamanı vəziyyəti. Miqyas: a) və b) 500nm.
İxtisalar: AA – astrovit ayaqçığı; BZ – bazal zar; En – endoteliosit; Er – eritrosit; SE – sitoplazmatik element.

Eksperimental endotoksemiya zamanı beyin qabığı astrositlərinin cisimləri və çıxıntılarında ödem mayesinin toplanması izlənilir. Astrositar ödem HEB-in tamlığının pozulmasının ilk mərhələlərində beyin parenximasında vazogen ödem, bununla da ətraf toxumada destruktiv dəyişikliklərin inkişaf etməsinin qarşısını alır. Belə ki, LPS-in təsirindən beyin parenximasında yerləşən astrositlər və onların perivaskulyar ayaqcıqlarında AQP4 su kanalını əmələ gətirən zülalların miqdarının artması artıq sübut olunmuşdur (Tomás-Camardiel M., 2005). Hüdudi qliyanin təşkilində iştirak edən və beyin qabığı ilə subpial, eləcə də perivaskulyar sahələr arasında yerləşən protoplazmatik astrovit ayaqcıqlarında yüksək funksional aktivliyə malik (Manella C., 2008), tünd matriksli və daraqları arı şanını xatırladan mitoxondrilər aşkar olunur. Sonuncular nasosların işi üçün vacib olan ATF – in artıq miqdarda sintezini təmin edir ki, bu da kəskin endotoksemiya zamanı beyin qabığının parenximatoz elementləri arasında toplanan ödem mayesinin aradan qaldırılmasına yönəlmiş morfoloji faktor kimi qiymətləndirilməlidir.

Beyin qabığı postkapilyar venulalarının əhatəsində yerləşən toxumada müşahidə edilən interstisial ödem və neyropil elementlərində, o cümlədən miyelinli sinir liflərində miyelinin itirilməsi ilə müşahidə edilən destruktiv dəyişikliklər kapilyar ətrafı toxumada müəyyən olunan pozuntularla müqayisədə daha çoxdur. Qeyd olunan dəyişikliklər perivaskulyar AA –da ödemə heç olmadığı və ya cüzi nəzərə çarpdığı preparatlarda müşahidə edilmişdir. Bu isə bir tərəfdən AA –nın qoruyucu təsirini bir daha sübut edir,

digər bir tərəfdən isə orqanizmin digər nahiyyələrində olduğu kimi, beyin qabığında da poskapilyar venulaların keçiriciliyinin kapilyarlarla müqayisədə daha çox olduğunu və bu səbəbdən də AA –nın zədələnmiş damar divarından tez bir zamanda ətraf toxumaya keçən mayenin qarşısını almaq imkanında olmadığı haqda məlumat verir.

Endotoksemiya zamanı beyin kapilyarları və neyronlarla bilavasitə təmasda yerləşən mikroqliositlərin sayının artması ilə yanaşı onların aktivləşməsi əlamətləri aşkar edilir (Şək. 3b). Sonuncuların degenerativ neyronlarla təmasda yerləşməsi onların sinir hüceyrələrinin məhvində birbaşa rol oynadığını bir daha təsdiqləyir.



Şəkil 3. Nəzarət qrupunda və endotoksemiya zamanı beyin qabığı neyronlarının ultrastrukturunu. Miqyas: a) və b) 2mikm.
İxtisalar: D – dendrit; DES – dənəli endoplazmatik şəbəkə; Mik – mikroqliya; Mit – mitoxondri; Nk – nüvəcik; NP – neyropil; Nüv – nüvə.

Endotoksemiya nəticəsində beyin qabığının bütün qatlarında səpələnmiş şəkildə müşahidə edilən tünd piknotik neyronların elektron mikroskopu ilə tədqiqi göstərir ki, onların daxilində hamar endoplazmatik şəbəkənin fraqmentasiyaya uğrayaraq sisternlərinin genişlənməsi sitoplazmada yarıqşəkilli boş sahələrin, həmin orqanelin plazmalemma ilə birləşməsi isə hüceyrənin periferik hissələrində dilçiyəbənzər fraqmentlərin əmələ gəlməsinə səbəb olur (Şək. 3). Lizosomların miqdarının artması və bütün hüceyrədaxili elementlərin destruksiyası, son nəticədə beyin qabığında tünd degenerativ neyronların formalaşmasına səbəb olur. Qeyd etmək istərdik ki, 10 eksperimental heyvanın qabıq neyronlarının transmission elektron mikroskopu ilə tədqiqi zamanı istər xromatinin kondensasiyası, nüvə fraqmentasiyası və s. kimi apoptotik, istərsə də hüceyrənin