

Əlyazması hüququnda

AFƏT YADULLA QIZI BAXŞƏLİYEVƏ

**SOSIAL STRES ZAMANI BEYİN QABIĞINDA LİPİDLƏRİN
PEROKSİDLƏŞMƏSİNƏ ANTİDEPRESSANTLARIN TƏSİRİ**

2411.01 - İnsan və heyvan fiziologiyası

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

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

BAKİ - 2016

Dissertasiya işi Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun “Fizioloji fəal maddələrin farmakologiyası” laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir

Elmi rəhbərlər:

Biologiya üzrə elmlər doktoru, professor
Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, baş elmi işçi

H. İ. CƏFƏROV

R. A. BABAYEV

Rəsmi opponentlər:

Tibb üzrə elmlər doktoru, professor
Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

Ə.H.KAZIMOV

A.M.RƏŞİDOVA

Aparıcı təşkilat:

Bakı Dövlət Universitetinin “İnsan və heyvan fiziologiyası” kafedrası

Müdafiə “ 23 ” 11 _____ 2016-cı il saat ____-də Azərbaycan MEA-nın A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun nəzdində elmlər doktoru və fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün fəaliyyət göstərən D 01.051 dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1100, Bakı şəhəri, Şərif-zadə küç. 78

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

Avtoreferat “ ____ ” _____ 2016-cı il tarixində paylanmışdır.

D 01.051 Dissertasiya şurasının elmi katibi,
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

Y.O.Bayramova

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Müasir dövrdə həyat tempinin artımı, ətraf mühitin stressor təsirinin yüksəlməsi orqanizmin adaptogen mexanizmlərinin pozulmasına səbəb olur ki, bu da bir sıra neyropsixoloji pozğunluqların, o cümlədən, depressiyaların yaranmasına gətirib çıxarır. Son zamanlar depressiyaların artımı barədə epidemioloji məlumatlar problemin aktuallığından xəbər verir.

Məlumdur ki, psixopatologiyaların inkişafında ekstremal amillərin təsirlə yanaşı insan populyasiyasının geniş miqyaslı biokimyəvi və genetik polimorfizmi mühüm rol oynayır (Fuchikami M., Morinobu S., Kurata A. et al. 2009; Dygalo N.N., Kalinina T.S., Shishkina G.T. 2008). Orqanizmin stresə davamlılığı MSS-nin genetik olaraq proqramlaşdırılan fərdi-tipoloji xüsusiyyətləri ilə sıx bağlıdır və bu bağlılıq sinir hüceyrələrinin müxtəlif biokimyəvi təşkilatına əsaslanır (Mc.Clung C.A., Nestler E.J. 2008; Dep. Wang S.S., Kamphuis W., Huitinga I. et al. 2008). Məhz buna görə, son vaxtlar MSS-nin fəaliyyəti genetik və fenotipik xüsusiyyətlər əsasında tədqiq olunur. Hazırda beynin ali funksiyalarının – davranış, yaddaş, qavrayış, adaptasiya proseslərinin fərdi-tipoloji xüsusiyyətlərdən funksional asılılığının öyrənilməsi tibb və biologiya sahələri üçün aktual mövzudur.

Lakin depressiyaların biokliniki və laboratoriya şəraitində tədqiqatlarında bir sıra çətinliklər vardır. Biokliniki tədqiqat çətinlikləri depressiyaların yaranmasında fərdilik və onun çoxsaylı kliniki variantlarının olması ilə əlaqədardır. Digər bir çətinlik antidepressantlarla müalicə zamanı ziddiyyətli effektlərin, terapiya nəticələrinin alınmasıdır ki, bu da depressiya mexanizmlərinin anlamını çətinləşdirir. Belə ki, praktik həkim öz gündəlik təcrübəsində psixotrop dərman formalarının farmakoloji cavab müxtəlifliyi ilə üzləşir və bu müxtəliflik tam qeyri-həssaslıqdan ağır əlavə təsirlərə qədər ola bilər. Bu da laboratoriya şəraitində depressiyaların yaranmasında fərdiliyin tədqiqinə, həmçinin, psixotrop preparatlara qarşı fərdi həssaslığın genişmiqyaslı tədqiqatlarına zəmin yaradır. Bu zəmində ÜST-nın psixofarmakologiya və neyrobiologiyaya aid hazırlanan beynəlxalq proqram layihələri çərçivəsində psixotrop preparatlara qarşı fərdi həssaslıq problemlərinə xüsusi yer verilir.

Belə problemlərin həlli üçün müasir biologiyanın mühüm tədqiqat istiqaməti patoloji vəziyyətlərdə hüceyrə metabolizminin ayrı-ayrı həlqələrinin tədqiqi vasitəsilə patogenezin molekulyar əsaslarının öyrənilməsidir. Bu baxımdan, sosial stresin zədələyici təsirinə qarşı orqanizmin fərdi cavab reaksiyasını həyata keçirən konkret metabolik

həlqənin aşkara çıxarılması tipoloji xüsusiyyətləri ilə fərqlənən fərdlərdə depressiyanın yaranma mexanizmlərinə, həmçinin, timoanaleptik terapiyaya fərdi həssaslıq probleminə aydınlıq gətirə bilər.

Ədəbiyyat mənbələrindən məlumdur ki, stresə qarşı orqanizmin mühüm fizioloji təzahür reaksiyalarından biri sərbəstradikalı oksidləşmə proseslərinin (SRO) aktivləşməsidir (Kulkarni A.C., Kuppusamy P., Parinandi N. 2007). Sərbəstradikallaşma proseslərinin aktivləşməsi zamanı ən çox sinir hüceyrələri biokimyəvi və funksional dəyişikliyə məruz qalır. Həmçinin, Tibbi praktikada sinir sisteminin stressogen pozğunluqlarının korrelyasiyası üçün istifadə olunan farmakoloji preparatların korrelyasion təsirlə yanaşı SRO proseslərinə nəzərə çarpan müdaxiləsi də müşahidə olunur (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. 2009). Belə ki, psixotrop preparatların hüceyrə membranlarının lipid təbəqəsinə təsiri, antiradikal effekti, antioksidant müdafiə mexanizmlərinin stimullaşdırılması məlumdur. Bəzi psixo-preparatlar isə, əksinə, sərbəstradikallaşma proseslərini sürətləndirməklə müalicənin gedişinə əks təsir göstərir. Bu baxımdan, preparatlara qarşı fərdi həssaslıqla orqanizmin antioksidant statusu arasında əlaqəsinin araşdırılması müalicə zamanı əlavə və əks təsir effektlərinin yaranma səbəblərinin axtarış yollarından biri ola bilər.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri. Aparılan tədqiqat işinin məqsədi sosial stresin təsirlə yaranan depressiyanın inkişafı zamanı orqanizmin fərdi xüsusiyyətləri ilə sərbəstradikalı oksidləşmə prosesi arasında əlaqənin təbiətinin öyrənilməsi və bu əlaqəyə farmakoterapiyanın təsir xüsusiyyətlərinin araşdırılmasıdır. Qarşıya qoyulan məqsədin həyata keçirilməsi aşağıdakı vəzifələrin icra olunmasına zəmin yradır:

1. Xroniki zoososial stress təsirindən tipoloji xüsusiyyətləri ilə fərqlənən siçovullarda eksperimental depressiyanın fərdi inkişaf xüsusiyyətlərinin davranış göstəriciləri vasitəsilə öyrənilməsi.

2. Fərqli davranış strategiyalı siçovullarda yaradılmış psixopatoloji vəziyyətə antidepressantların xroniki təsiri fonunda davranışda depressivlik və emosional gərginlik səviyyəsinin izlənməsi.

3. Tipoloji xüsusiyyətləri ilə fərqlənən siçovullarda depressiv vəziyyətin yaradılması zamanı beyin yarımkürələrində qlyutationperoksidaza fermentinin requlyator xarakterinin, sərbəstradikalı oksidləşmə prosesləri intensivliyinin və membranların Na^+ , K^+ -ATFaza fəallığının dəyişmə dinamikasının öyrənilməsi.

4. Psixopatoloji durumunda olan fərqli tipli siçovulların beyin yarımkürələrində antioksidant müdafiə funksiyalarına, sərbəstradikalı oksidləşmə proseslərinə və membran keçiriciliyinə antidepressantların korreksion təsir xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi.

5. Beynin sağ və sol yarımkürəsində tədqiq olunan biokimyəvi göstəricilərin asimmetriya xüsusiyyətlərinin davranış təzahürləri ilə müqayisəli təhlilinin verilməsi.

Tədqiqat işinin elmi yeniliyi. İlk dəfə olaraq tipoloji xüsusiyyətləri ilə fərqlənən siçovullarda xroniki zoososial stresin tipoloji təsir effektiləri aşkara çıxarılmış və müəyyən edilmişdir ki, aktiv siçovullarda həyəcanlı depressiya forması yaranır, passiv siçovullarda isə üzgün depressiya vəziyyətini əks etdirən dərin psixoemosional pozğunluq formalaşır.

Aparılan tədqiqat işində depressiyanın inkişafı və antidepressantların təsiri zamanı sərbəstradikalı oksidləşmə prosesi (malon dialdehidi), antioksidant müdafiə funksiyası (qlutathionperoksidaza) və membran keçiriciliyi aktivliyi (Na^+ , K^+ -ATFaza) davranışda emosional gərginlik və depressivlik səviyyəsilə müqayisəli öyrənilmişdir. Həmçinin, tədqiq olunan biokimyəvi parametrlərin sağ və sol beyin yarımkürələri arasında asimmetriya dinamikasının müqayisəli xarakteristikası verilmişdir.

Antidepressantların qlutathionperoksidaza fermentinə tənzimləyici təsiri ilə davranışda emosional gərginlik və depressivlik parametrlərinə bərpəedici təsiri arasında mütənasiblik aşkar olunmuşdur.

Elmi-tədqiqat işinin praktiki əhəmiyyəti. Tədqiqat işində xroniki zoososial stresin təsiri ilə aktiv və passiv tip siçovullarda depressiv vəziyyətin yaradılması tipoloji statusu ilə fərqlənən siçovullarda depressiyanın modelləşdirilməsi probleminin həllində mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Belə ki, “sensor kontakt” metodunun müxtəlif tip siçovullara tətbiqi nəticəsində yaradılmış fərqli depressiya vəziyyətində olan siçovullar üzərində yeni antidepressiv preparatların öyrənilməsi, mövcud preparatların tədqiq olunması mümkündür və belə metodik yanaşma preparatlara qarşı fərdi həssaslığın araşdırılması baxımından yararlıdır.

Müxtəlif tipoloji statusa malik siçovullarda eksperimental depressiyanın yaradılması gedişində və antidepressantların təsiri fonunda beyin yarımkürələrində fərdin fermentativ-müdafiə qabiliyyətinin, sərbəstradikalı oksidləşmə proseslərinin öyrənilməsi zoososial stresin müxtəlif stadiyalarında patoloji prosesin fərdi inkişaf xüsusiyyətlərini anlamağa yardım edir ki, bu da müvafiq korreksiya yollarının axtarışına zəmin yaradır. Həmçinin, depressiyaların yaranması gedişində anti-

prooksidant sistemin öyrənilməsi orqanizmin individual adaptasiya mexanizmlərini izah etməyə imkan verir.

Həmçinin, membranların ATFaza aktivliyinin öyrənilməsi membran korreksiyası üzrə məqsədyönlü tədqiqatların aparılması üçün zəruri məlumat mənbəyidir. Belə kompleks tədqiqatlar psixotrop preparatlara qarşı fərdi həssaslığın öyrənilməsi üçün çoxparametrli analiz üsullarının işlənilib hazırlanması zəminində istifadə edilə bilər.

Tədqiqat zamanı fərdi-tipoloji xüsusiyyətləri ilə fərqlənən fərdlərdə alınan eksperimental faktlar depressiya patogenezinin individuallıq fenomeninə aydınlıq gətirməklə onun inkişaf mexanizmini daha dərinləndirən anlamağa kömək edir. Belə ki, konkret tipoloji status təzahür etdirən xəstələrdə somatik xəstəliklərin diaqnostikası mərhələsində depressiya patologiyasının yaranma formasını proqnozlaşdırmaq və optimal antidepressiv terapiya seçimi etmək uğurlu müalicəyə zəmin yarada bilər. Tibbi praktikada psixotrop maddələrin təyin olunması zamanı fərdi xüsusiyyətlərin nəzərə alınması səmərəli farmakoterapiyanın əsas və həlledici şərti ola bilər.

Aparılan tədqiqat işi eksperimental farmakologiyada antioksidant sistemi komponentlərinə təsir etməklə orqanizmin sərbəst radikallara qarşı müqavimətini artırmaqla bilən vasitələrin axtarışı və mövcud preparatların antioksidant sistemi fermentlərinə təsir xüsusiyyətlərinin tədqiq olunması üçün perspektivlər açır.

İşin müdafiəsinə çıxarılmış əsas müddəalar:

1. Xroniki zoososial stres amili təsirdən tipoloji xüsusiyyətləri ilə fərqlənən xəstə siçovullarda müxtəlif davranış strategiyalı depressiyalar formaları yaranır: aktiv siçovullarda yaranmış patoloji vəziyyət həyəcanlı depressiyayı, passiv siçovullarda formalaşan dərin psixosomasiyalı pozğunluq isə üzgün depressiyayı əks etdirir.

2. Öyrənilən antidepressantların müxtəlif patoloji durumda olan aktiv və passiv siçovulların emosionallıq və depressivlik parametrlərinə müxtəlif təsir effektləri aşkar olunur: lyudiomil antidepressantı aktiv heyvanlarda, melipramin və fluoksetin preparatı isə passiv qrup siçovullarda davranış pozğunluqlarının normallaşmasına səbəb olur.

3. Depressiya vəziyyətinin yaranması zamanı hər iki tip siçovullarda sərbəstradikal oksidləşmə prosesinin intansiv artımı, QPO fermenti fəallığının və ATFaza fəallığının enməsi müşahidə olunur. Passiv siçovullarda göstəricilər daha kritik qeydə alınır.

4. Fərqli patoloji durumda olan siçovulların oksidləşmə-reduksiya proseslərində və ATFaza aktivliyində antidepressantların xroniki təsiri

müxtəlif səviyyəli tənzimlənmə metabolizmi baş verir: lyudiomil preparatı orqanizmin kompensator imkanlarını və bununla əlaqədar olaraq sərbəstradikallaşma prosesini və Na^+ , K^+ ATFaza fəallığını aktiv siçovullarda, melipramin və fluoksetin preparatları isə əsasən passiv siçovullarda bərpa edə bilər.

5. Alınan nəticələrin müqayisəli araşdırılmasından aydın olur ki, normal fizioloji durumda sərbəstradikal oksidləşmə proseslərinin balansı sol frontal qabıqda üstünlük təşkil edir. Depressiyanın inkişafı zamanı aktiv siçovullarda sol asimmetriya güclənir, passiv siçovullarda isə sağ asimmetriya yaranır. Lyudiomil antidepressantının xroniki təsiri fonunda aktiv siçovulların, melipramin və fluoksetin preparatının təsiri fonunda isə passiv siçovulların yarımkürələrarası asimmetriya xüsusiyyətləri bərpa olunur.

Aprobasiya işləri: Dissertasiyanın əsas materialları "Hüceyrə biofizikası" II Elmi Respublika Konfransında (Bakı, 1999), "Biologiyanın Müasir problemləri" Akademik A.İ.Qaraeyevin 90 illiyinə həsr olunmuş konfransda (Bakı 2000), N.Nərimanov adına ATU-nun 70 illiyinə həsr olunmuş elmi Konfransda (Bakı 2000), I Azərbaycan Biokimyəçilər və Molekulyar Bioloqlar Cəmiyyətinin Konfransında (Bakı 2001), AMEA akad. Ş.K.Tağıyevin anadan olmasının 80 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransında (Bakı 2002), İ. P. Pavlov adına Fizioloji Cəmiyyətinin XIX Qurultayında (Sankt-Peterburq 2004), MDB Fizioloqlarının I Qurultayında (Soçi, Daqomıs 2005), A.İ.Qaraeyev adına Fiziologiya institutunun elmi seminarında (Bakı 2009), Fizioloqlar Cəmiyyətinin akademik A.İ. Qaraeyevin 100 illiyinə həsr olunmuş IV Qurultayında (Bakı 2010), "Beyin yarımkürələrarası asimmetriyanın funksional uyğunsuzluğu və plastikliyinə aid tədqiqatların müasir istiqamətləri"nə həsr olunmuş elmi konfransda, (Moskva 2010), VIII, IX, XI Beynəlxalq Neyroelm Konqresi Tibb və psixologiyaya həsr olunmuş elmi konfranslarda (Sudak 2011, 2012, 2014) müzakirə olunmuşdur.

Çap edilmiş işlər: Dissertasiya işinin əsas nəticələri 15 məqalə (3 xaricdə) 8 tezisdə (6 xaricdə) dərc olunmuşdur.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu: Dissertasiya 149 səhifə kompüter testində ifadə edilmiş, giriş, ədəbiyyat icmal, tədqiqatın obyekt və üsulları, tədqiqatların nəticələri, nəticələrin müzakirəsi, mühüm nəticə, praktiki tövsiyələr və istifadə olunan ədəbiyyat siyahısı bölmələrindən ibarətdir. İllüstrativ material 16 şəkil təsvirindən ibarətdir. İstifadə olunmuş ədəbiyyat 135 rus və 163 ingilis dilində olmaqla 298 mənbəni əhatə edir.

TƏDQİQATIN OBYEKT VƏ ÜSULLARI

Ekspperimentlər çəkisi 180-220 qr olan cinsi yetişkən, xətsiz, erkək ağ siçovullar üzərində aparılmışdır.

Tədqiqatın birinci mərhələsində **“açıq sahə”**(Hall C.S. 1936) və **“Persolt”**(Persolt R.D. 1992) testləri vasitəsilə siçovulların hərəkəti aktivlik və depressiyaya meylik göstəricilərinə əsasən ilkin seçimi aparılaraq tədqiqat üçün aktiv və passiv siçovullar seçilmişdir.

İkinci mərhələdə **“sensor əlaqə”** metodu (Кудрявцева Н. Н., 1998, Кудрявцева Н. Н., Бондарь Н. П., Августинovich Д. Ф. 2004) vasitəsilə 20 günlük zoososial stres təsirindən aktiv və passiv tip siçovullarda depressiv vəziyyət yaradılmışdır. Təcrübənin 3, 10 və 20-ci günləri (sınaq günləri) hər iki qrup siçovulların davranışında hərəkəti aktivlik və emosional gərginlik göstəriciləri **“açıq sahə”** testi vasitəsilə, depressivlik göstəriciləri isə **“Persolt”** testinin köməyi ilə müəyyən edilmişdir. Həmçinin, sınaq günləri təcrübə heyvanlar dekapitasiya olunaraq beyin sağ və sol frontal qabıq homogenatında LPO intensivliyi sərbəstradikalı oksidləşmə intensivliyi malon dialdehidinin miqdarına əsasən Asakava T. və Matsushita S. üsulu (1980) ilə təyin edilmişdir. Na, K-ATF-aza fermentinin aktivliyi Bonting S.L et al. (1964) metodunun A.Sobota (1973) tərəfindən edilən modifikasiyası ilə, qlutationperoksidaza fermentinin aktivliyi Paqlia D., Valentine W. metodu (1967) ilə müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatın üçüncü mərhələsində xroniki olaraq 21 gün ərzində depressiv vəziyyətdə olan aktiv və passiv tip siçovullara antidepressantlar (25mq/kq lyudiomil, 12,5mq/kq melipramin, 25mq/kq fluoksetin) və müqayisə zəminində götürülən preparatlar (0,9%-li fizioloji məhlul və 120 mq/kq α -tokoferol asetat) vurulmuş və preparatların təsiri fonunda təcrübənin 7, 14 və 21-ci günü (sınaq günləri) heyvanların davranış və biokimyəvi göstəriciləri müəyyən olunmuşdur. Ekspérimental nəticələrin statistik hessablamaları qeyri-parametrik U kriterinin tətbiqi ilə Vilkokson-Manni-Uitni üsulu və t kriterinin tətbiqi ilə parametrik Styudent üsulu vasitəsilə aparılmışdır (Qlans S.,1999; lakin Q.F., 1990).

Fizioloji tədqiqat nəticələri

“Açıq sahə” testi siçovulların hərəkəti aktivlik və emosional gərginlik səviyyəsini müəyyən etməyə imkan verir. Bu test vasitəsilə 5 dəqiqəlik (300 san.) müşahidə zamanı latent period (LP), keçilən kvadratların sayı (KS), şahlanma sayı (ŞS) və defekasiya sayı (DS) qeydə alınmışdır.

Zoososial stres təsirlə aktiv və passiv tip heyvanlarda depressiya vəziyyətinin yaradılması gedişində tədqiqatın sınaq günləri “açıq sahə” testi şəraitində yuxarıda göstərilən davranış elementlərinin qeydiyyatı aparılmışdır. Eksperiment zamanı intakt qrup kimi adi vivarium şəraitində olan aktiv və ya passiv siçovullar götürülmüşdür. Kontrol qrup kimi isə 4 gün ərzində fərdi qəfəslərdə saxlanılan aktiv və ya passiv siçovullar istifadə edilmişdir. Belə şəraitdə heyvanlarda qrupdaxili qarşılıqlı əlaqə effektləri azalır, eyni zamanda sosial təcrid effektləri hələ inkişaf etmir. Aparılan tədqiqatlar nəticəsində həm aktiv, həm də passiv siçovulların intakt və kontrol qrupları arasında nəzərəcarpacaq fərq müşahidə olunmadığı üçün təcrübənin nəticələri kontrol siçovulların davranış göstəricilərinə əsasən müqayisə edilmişdir.

Siçovulları “açıq sahə” test-zonasına yerləşdirdikdən sonra onların mərkəzi kvadratda hərəkəti aktivliyinin ləngiməsi (LP) müşahidə olunur. Bu göstərici siçovulun emosional gərginlik və həyəcan səviyyəsini əks etdirir və eksperiment boyunca etibarlı artımı müşahidə olunur. Aktiv siçovulların ilk sınağında artım mülayim olduğu halda, T20 beş dəfəyə yaxın (38,6 san.; $p < 0,001$) artım qeydə alınır. Passiv qrupda LP kontrol qrupla müqayisədə ardıcıl artım intensivliyi müşahidə olunur və T20-də altı dəfədən çox (94,3 san.; $p < 0,001$) artım qeydə alınır.

Tədqiqatın əvvəlində aktiv qrupun lokomotor aktivliyi passiv qrupla müqayisədə təxminən iki dəfə yüksək olur. Zoososial stresin xroniki təsirlə hər iki qrupda keçilən kvadratların sayı azalır. İlk mərhələdə aktiv qrup siçovulların lokomotor aktivliyində çox az dəyişiklik nəzərə çarpır, lakin T10-da intensiv azalma qeydə alınır və T20-də keçilən kvadratların sayı 46,2 kvadrata enir ($p < 0,001$). Passiv qrupda lokomotor aktivliyin etibarlı azalma intensivliyi müşahidə olunur və T20-də 17,9 kv. ($p < 0,001$) təşkil edir. Tədqiqatın sonunda (T20) bu qrup siçovullarda davranış defisiti özünü aydın şəkildə büruzə verir. Keçilən kvadrat sayının azalması ilə yanaşı bu qrup siçovullarda tez-tez donma (hərəkətsizlik) halları qeydə alınır.

Fərdlərarası xroniki qarşıdurmalar şəraitində aktiv və passiv siçovulların axtarış funksiyası (ŞS) parametrinin dəyişmə istiqaməti birbirindən fərqlənir. Aktiv tip siçovulların kontrol qrupunda ŞS 13,8-ə bərabərdir ki, bu da passiv tip siçovullardan 3 dəfə çoxdur. Zoososial stresin sonuncu sınağında isə 9,7-yə ($p < 0,001$) qədər enir. Passiv tip siçovullarda ilk sınaqda cüzi artım müşahidə olunsada, T20 mərhələsində axtarış funksiyası kəskin azalaraq 0,9-a enir ($p < 0,001$) və bu davranış parametrinin belə azalmasına katastrofik hal kimi baxıla bilər.

Defekasiya aktlarının sayı passiv tip kontrol siçovullarda daha yüksəkdir və aktiv siçovullara nisbətən təxminən iki dəfə artıq olur. Aktiv siçovullarda DS artım prosesi nisbətən bərabər olub son sınaqda 5,1-ə çatır ($p < 0,001$) ki, bu da kontrol qrupdan dörd dəfə yüksəkdir. Passiv qrupda yalnız birinci və ikinci mərhələdə DS nəzərəcarpacaq artımı qeydə alınır və təcrübənin son sınağında 1,4-ə qədər azalır ($p < 0,001$).

Beləliklə, “sensor əlaqə” metodu vasitəsilə aktiv və passiv tip siçovullarda depressiv vəziyyətin formalaşması zamanı aktiv tip siçovulların yüksək emosional gərginlik vəziyyətində olması aşkara çıxarılmışdır. Passiv tip siçovullarda ümumi davranış defisitinin inkişafı hərəki aktivliyin kəskin enməsi, siçovulların axtarış funksiyalarının tükənməsi və daimi donma davranışları şəklində özünü büruzə verir.

“Persolt” testi heyvanlarda depressivlik səviyyəsinin müəyyən edilməsi üçün ən çox istifadə olunan testlərdən biridir. Bu testin mahiyyəti ondan ibarətdir ki, hovuzla yerləşdirilən siçovullar xilas olmaq üçün üzmə hərəkətləri edir və bütün cəhdlərinin boşa çıxdığını görüb hərəkətsizləşirlər. İlk hərəkətsizləşmə vəziyyətinə qədər olan müddət aktiv üzmə epizodu (AÜE) kimi qeydə alınır. Bu göstərici heyvanların emosional durumu əsasında fiziki yorulma həddini müəyyən etməyə imkan verir. Sınaq müddəti ərzində siçovulun ayrı-ayrı vaxtlarda hərəkətsiz vəziyyətdə qalma (immobilizasiya) müddətlərinin toplusu passiv üzmə müddəti kimi qeydə alınır (PÜM) və siçovulların depressivlik səviyyəsinin proqnozlaşdırılması üçün ən informativ davranış parametri hesab edilir. Aktiv üzmə epizodu nə qədər qısa və immobilizasiya müddəti nə qədər uzun olarsa siçovulun depressivlik səviyyəsi bir o qədər yüksək olur. Testləşmə 5 dəqiqəlik (300 san.) zaman intervalında aparılmışdır.

Kontrol qrup aktiv tip siçovullarda AÜE passiv tiplə müqayisədə xeyli yüksək olur və ikinci sınağa qədər yüksək səviyyədə qalır. Yalnız sonuncu mərhələdə AÜE etibarlı azalaraq 72,5 san. ($p < 0,001$) çatır. Bu davranış parametrinin passiv tiplə intensiv, etibarlı azalması baş verir və T20-də azalma daha intensiv gedərək 16,2 san. ($p < 0,001$) çatır ki, bu da kontrol göstəricisinin təxminən beşdə birinə bərabərdir. Testləşmə zamanı siçovulların davranışında depressivlik səviyyəsinin korrelyatı kimi baxılan PÜM-nin hər iki qrupda mütərəqqi artımı qeydə alınır. Aktiv tip siçovulların ilk və ikinci sınağında bu göstəricinin artımı bir qədər zəif olsa da T20-də etibarlı artımı müşahidə olunur və 188,2 san. çatır ($p < 0,001$). Passiv qrupda bərabər artım qeydə alınır, son mərhələdə bu artım daha qabarıq görünür 262,9 san. ($p < 0,001$) təşkil edir və siçovullar demək olar ki, hərəkətsiz olur. Beləliklə, aktiv və passiv siçovullarda aparılan eksperimentlərin nəticələri

göstərir ki, depressiya vəziyyətinin inkişafı passiv qrupda daha intensiv baş verir və son nəticədə heyvanlarda fərqli patoloji vəziyyətlər formalaşır. Aktiv qrup siçovullarda depressiv parametrlərlə yanaşı emosional gərginlik əlamətləri də üstünlük təşkil edir. Passiv qrup siçovullarda isə dərin psixoemosional pozğunluğu əks etdirən fiziki və ideator defisit, ruh düşkünlüyü aydın görünür.

20 günlük zoosial stress təsirlə aktiv və passiv siçovullarda davamlı, eyni zamanda, bir-birindən fərqli depressiya vəziyyətləri yaradıldıqdan sonra 21 gün ərzində hər gün onların qarın boşluğuna antidepressiv preparatlar – lyudiomil, melipramin və fluoksetin yeridilmişdir. İneksiyalar 1ml həcmində olmaqla hər günün birinci yarısında aparılmışdır. Beləliklə, aparılan inyeksiyadan asılı olaraq həm aktiv və həm də passiv siçovullar aşağıdakı qruplara bölünmüşdür:

- I - fizioloji məhlul vurulan qrup (kontrol)
- II - tokoferola-asetat vurulan qrup
- III - lyudiomil antidepressantı vurulan qrup
- IV - melipramin antidepressantı vurulan qrup
- V - fluoksetin antidepressantı vurulan qrup

Təcrübənin 7, 14 və 21-ci sınaq günləri (T7, T14 və T21) aktiv və passiv tip siçovulların davranış göstəricilərinə vurulan preparatların təsir xüsusiyyətlərinin müqayisəli təhlili aparılmışdır. Antidepressantların və tokoferol asetatın öyrənilən davranış parametrlərinə təsir effektləri kontrol qrupla müqayisə olunmuşdur.

“Açıq sahə”də kontrol qrup aktiv və passiv siçovulların son sınağında emosional gərginlik və hərəkəi aktivlik parametrlərində, həmçinin, axtarış funksiyalarında zəif bərpa elementləri görünür. Son sınaqda ən etibarlı nəticələr LP və DS parametrlərində alınır. Kontrol qrupla müqayisədə tokoferol asetatın aktiv və passiv heyvanlara təsiri aydın nəzərə çarpır. Aktiv qrupda davranış parametrlərinin bərpası daha intensivdir və nəticələrin etibarlılığı yüksəkdir ($p < 0,001$).

Lyudiomil antidepressantı aktiv tip siçovulların davranış parametrlərinə güclü bərpaedici təsiri ilə seçilir və T21-də göstəricilərin intakt qrup səviyyəsinə qədər bərpası müşahidə olunur. Bu preparat ilk testləşmədə mülayim, sonrakı testləşmələrdə nəzərəçarpan anksiolitik effektdə malik olur və göstəricilərin etibarlılığı yüksəkdir ($p < 0,001$). Passiv siçovullara lyudiomil preparatının təsirindən depressiv heyvanların emosional gərginlik göstəriciləri qismən bərpa olaraq LP 53,9-dək ($p < 0,001$) enir, DS isə 2,1-dək ($p < 0,001$) artır. Hərəkəi aktivlik göstəricilərində isə kontrol qrupla

müqayisədə çox zəif fərq qeydə alınır və siçovulların davranış defisitinin olmasına dəlalət edir.

Melipramin preparatının təsirlə aktiv siçovulların ilk sınağında bütün göstəricilər emosional gərginliyin artmasına şəhadət verir, sonuncu sınaqda isə emosional gərginliyin nisbətən azalmasını və hərəkəi aktivliyin bir qədər bərpa olunmasını müşahidə olunur. Melipraminin passiv siçovullara təsir xüsusiyyətinə gəldikdə isə demək olar ki, T7-də bütün göstəricilər depressiv səviyyədə olduğu kimi qalır və buna preparatın gecikmiş effekti kimi baxmaq olar. Lakin T14-də emosional gərginlik parametrləri əhəmiyyətli dərəcədə azalır və hərəkəi aktivlik bərpa olunur. Melipraminin xroniki təsirlə T21-də həm lokomotor aktivlik həm də emosional gərginlik göstəriciləri demək olar ki, tam normal fizioloji durum səviyyəsinə çatır ($p < 0,001$).

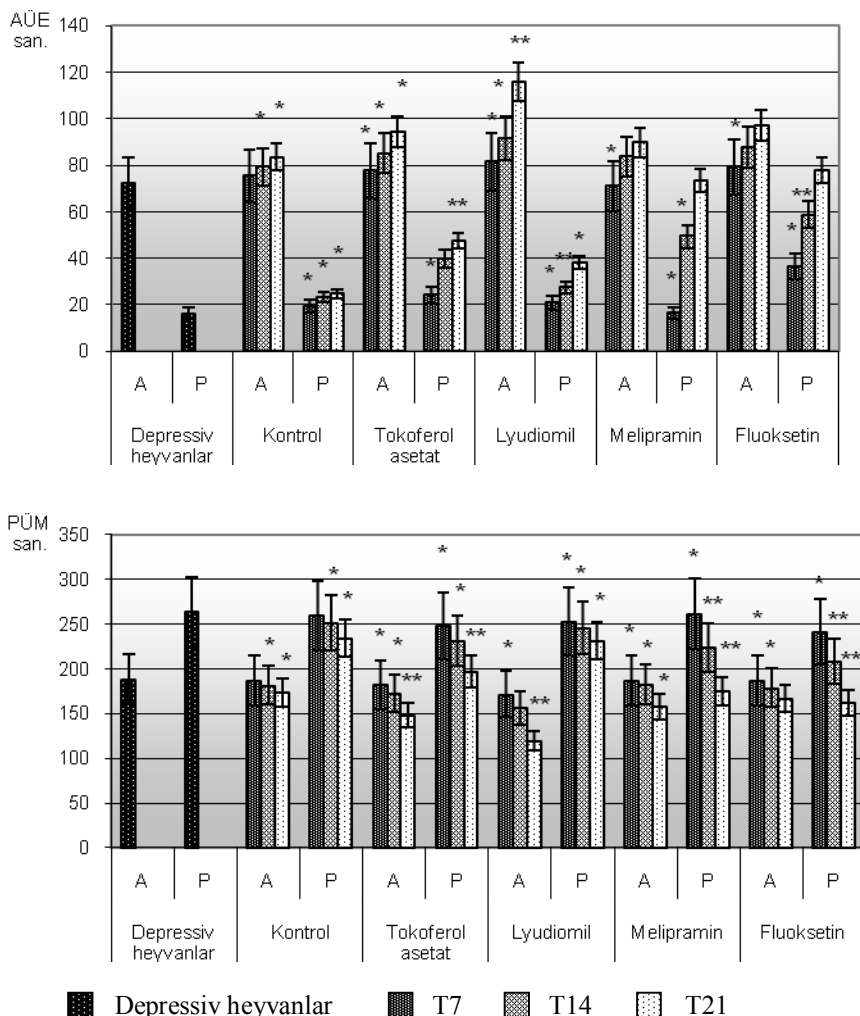
Aktiv siçovulların davranış parametrlərinə fluoksetin preparatının ilkin təsiri (T7) nəzərə çarpmasa da sonuncu testləşmədə hərəkəi aktivlik qismən bərpa olunmaqla keçilən kavadratların sayı 112,6-yə ($p < 0,01$) və ŞS - 12,4 ($p < 0,001$) yüksəlir ki, bu da emosional gərginlik vəziyyətin nisbətən bərpasını göstərir. Fluoksetin preparatının təsir effekti passiv tipdə özünü daha qabarıq büruzə verir. İlk testləşmədən başlayaraq bütün tədqiq olunan göstəricilərin tərəqqi şəklində bərpası müşahidə olunur və T21-də normal fizioloji durum səviyyəsinə qədər (intakt qrup) çatır ki, bu da fluoksetin antidepressantının aktiv siçovullardan fərqli olaraq passiv siçovullarda emosional gərginlik parametrlərini tam normallaşdırmasını göstərir.

Alınan nəticələri ümumiləşdirərək deyə bilərik ki, öyrənilən antidepressantlar, o cümlədən, tokoferol-asetat fərqli emosional gərginlik və depressivlik səviyyəsində olan aktiv və passiv siçovulların “açıq sahə” testində emosionallıq və hərəkəi aktivlik parametrlərinə seçici təsir etməklə davranışı müxtəlif dərəcədə bərpa edirlər.

Persolt testində son sınaq müddətindəki kontrol qrup aktiv və passiv siçovullarda depressivlik korrelyatlarının çox cüzi bərpası müşahidə olunur. Tokoferol-asetatın təsiri zamanı təcrübə müddəti ərzində hər iki qrup siçovullarda depressivlik göstəricilərinin azalması qeydə alınır və təcrübənin sonunda AÜE 94,5 saniyəyə ($p < 0,01$) yüksəlir və müvafiq olaraq PÜM 148,2 saniyəyə ($p < 0,01$) qədər azalır. Passiv siçovullarda depressivlik korrelyatlarının azalması yalnız T14-də nəzərə çarpır və tədqiqatın sonunda AÜE 47,5 san. ($p < 0,01$), PÜM isə 196,9 san. ($p < 0,01$) təşkil edir.

lyudiomil antidepressantının təsirlə aktiv siçovulların davranışında depressivlik səviyyəsinin intensiv azalması aydın görünür. Son sınağa

doğru immobilizasiyanın əhəmiyyətli dərəcədə azalması nəticəsində T21-də depressivlik korrelyatları demək olar ki, bərpa olur və son sınaqda AÜE 115,8 saniyəyədək ($p < 0,001$) yüksəlir, PÜM isə 119,7 saniyəyə ($p < 0,001$) enir. Passiv siçovulların T21 göstəricisilərində cüzi dəyişiklik müşahidə olunur və nəticələrin etibarlılığı aşağıdır ($p < 0,01$).



Şəkil 1. Depressiya vəziyyətində olan aktiv və passiv tip siçovulların davranış göstəricilərinə antidepressantların təsir xüsusiyyətləri: AUE–aktiv üzmə eozodu, PÜM–passiv üzmə müddəti; (n=5). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

İlk sınaqda melipramin aktiv siçovulların davranışına təsir etmir, hətta immobilizasiya bir qədər artmış olur, lakin sonrakı sınaqlarda preparatın mülayim antidepressiv effekti nəzərə çarpır. Passiv qrupların da ilk sınağında melipraminin təsir effekti görünür, sonra isə bərpa prosesi proqressiv olaraq ($p < 0,001$) yüksəlir. Fluoksetin preparatının təsirindən hər iki qrup siçovulların depressivlik göstəricilərində əhəmiyyətli dəyişikliklər müşahidə olunur. Passiv qrup siçovullarda bu preparatın depressivlik korrelyatlarına təsir effekti daha qabarıq nəzərə çarpır və alınan rəqəmlər demək olar ki, intakt qrup səviyyəsinə qədər bərpa olur. AÜE-nun artım tendensiyası xətti olaraq son sınaqda 77,9 saniyəyə ($p < 0,001$) çatır. Uyğun olaraq PÜM son nəticədə 161,9 saniyəyə ($p < 0,001$) qədər azalmış olur.

Beləliklə, “Persolt” testində davranış parametrlərinin tədqiqindən alınan göstəricilərə əsasən belə nəticəyə gələ bilərik ki, depressivlik səviyyəsinə görə fərqlənən siçovullara tətbiq olunan preparatların hər biri özünəməxsus təsir effektinə malik olur və davranış göstəricilərini fərqli dinamika üzrə dəyişir.

Biokimyəvi tədqiqatların nəticələri

Fərdiliyin biokimyəvi mexanizmlərinə aydınlıq gətirmək məqsədilə tədqiqat işinin bu bölməsində aktiv və passiv siçovullarda depressiya vəziyyətinin yaradılması və antidepressantların xroniki təsiri fonunda beyin yarımkürələrində pro-antioksidant balansının dəyişməsi və bu dəyişmənin membran keçiriciliyinə müdaxiləsi araşdırılmışdır. Bu məqsədlə təcrübənin sınaq günləri sərbəstradikalı oksidləşmə proseslərinin intensivliyi sağ və sol frontal qabıq (FQ) homogenatında **malon dialdehidinin** (MDA) miqdarına əsasən öyrənilmişdir.

Ekspəriməntin nəticələri göstərdi ki, aktiv və passiv siçovullarda depressiya vəziyyətinin inkişafı MDA miqdarının fərqli dəyişmə dinamikası və müxtəlif lokalizasiyası ilə müşayiət olunur. Aktiv qrup siçovulların ilk sınağında (T3) kontrol qrupla müqayisədə MDA-nın bir qədər azalması, növbəti sınaqlarda isə nəzərəçarpacaq artımı müşahidə olunur və son sınaqda sağ FQ 3,58 nMol/mq zülal ($p < 0,01$), sol FQ isə 4,08 nMol/mq zülal ($p < 0,001$) yüksəlir. Passiv qrupda MDA artımı daha qabarıqdır son sınağa doğru proqressiv olaraq artır və T20-də sağ FQ-da 4,43 nMol/mq zülal ($p < 0,001$), sol FQ-da isə 4,24 nMol/mq zülal ($p < 0,01$) yüksəlir. Beləliklə, normal fizioloji durumda sərbəstradikalı oksidləşmə proseslərinin balansihər iki tipsiçovulların sol FQ-da üstünlük

təşkil etdiyi halda, depressiyanın inkişafı zamanı aktiv siçovullarda sol asimmetriya güclənir, passiv siçovullarda isə sağ asimmetriya yaranır.

Tədqiqatın nəticələri göstərir ki, fizioloji məhlul yeridilmiş aktiv və passiv siçovulların göstəriciləri depressiv siçovullardan az fərlənir və son sınaqda aktiv qrup siçovulların sol FQ-da MDA-nın nəzərəcarpmayan azalması müşahidə olunur. Tokoferol asetatın MDA miqdarına nəzərəcarpacaq təsiri hər iki qrup siçovullarda qeydə alınır. Belə ki, aktiv qrup heyvanlarda MDA azalması xətti olaraq baş verir, passiv qrupda isə ən çox son sınaqda fərq nəzərə carpır.

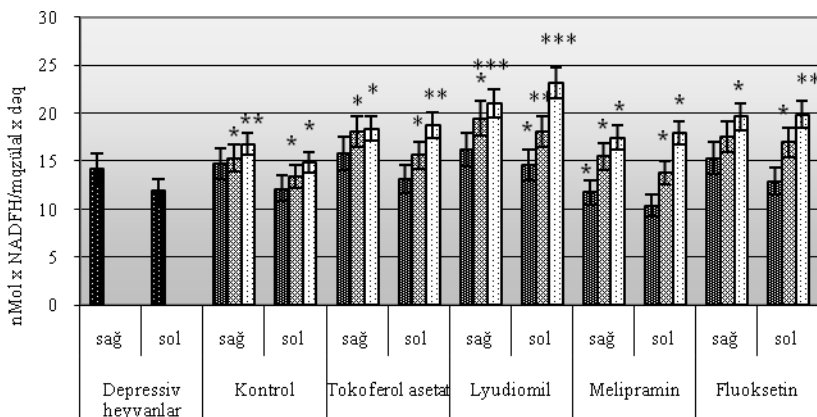
Emosional gərginliyi yüksək olan aktiv tip siçovullara lyudiomil preparatının təsiri ilə MDA miqdarının demək olar ki, tam bərpası müşahidə olunur və azalma müvafiq olaraq sağ FQ 2,61 nMol/mq zülal ($p < 0,001$), sol FQ 2,88 nMol/mq zülal ($p < 0,001$) təşkil edir. Passiv qrupda isə yalnız eksperimentin son sınağında zəif azalma qeydə alınır. Melipramin aktiv tip siçovulların ilk sınağında prooksidant kimi çıxış edərək MDA səviyyəsinin bir qədər artmasına səbəb olur. Sonrakı sınaqlarda onun miqdarı xeyli enir ($p < 0,01$). Melipraminin passiv qrupdakı effekti daha maraqlıdır. Belə ki, T7-də heç bir effekt olmadığı halda T14-də nəzərəcarpan azalma müşahidə olunur və son sınaqda sağ FQ 2,82 nMol/mq zülal ($p < 0,001$), sol FQ 2,79 nMol/mq zülal ($p < 0,001$) qədər azalma qeydə alınır. Fluoksetin təsirindən aktiv qrup siçovulların ilk sınağında MDA miqdarında dəyişiklik nəzərə carpmasa da sonrakı sınaqlarda nəzərəcarpan azalma qeydə alınır. Passiv qrup siçovullarda isə fluoksetin preparatı fəal antioksidant kimi çıxış edərək tədqiqat boyu MDA miqdarını güclü korreksion təsir göstərir. Son sınaqda MDA miqdarı sağ FQ 2,64 nMol/mq zülal ($p < 0,001$), sol FQ 2,53 nMol/mq zülal ($p < 0,001$) enir.

Beləliklə, hər bir inyeksiya preparatı LPO intensivliyini özünəməxsus dinamika üzrə dəyişir. Bu onu göstərir ki, preparatların təsirindən müxtəlif psixoemosional durumda olan siçovulların oksidləşmə-reduksiya proseslərində və tiol-disulfid mübadiləsində müxtəlif səviyyəli tənzimlənmə metabolizmi baş verir.

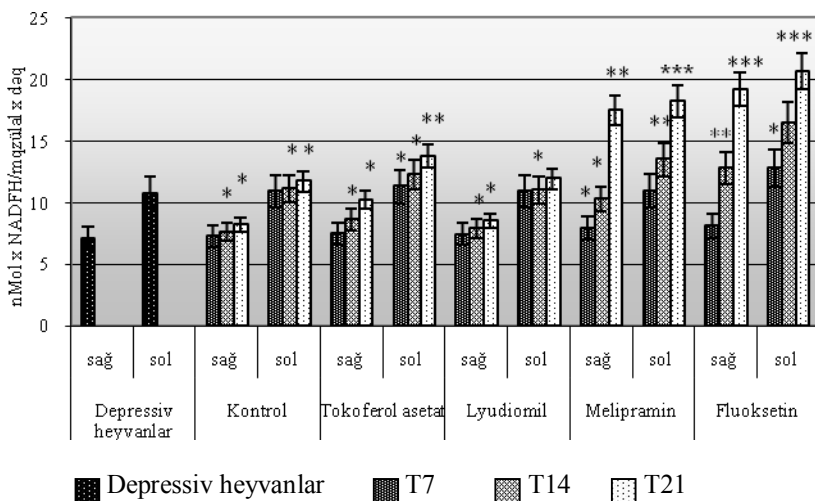
Aparılan tədqiqat işində antioksidant sistemin vəziyyəti barədə **qlyutationperoksidaza** (QPO) fermentinin fəallığına əsasən mülahizə yürüdülmüşdür. Eksperimentin nəticələri göstərir ki, xroniki zoososial stres zamanı aktiv siçovulların ilk sınağında fermentin fəallığının kontrol qrupla müqayisədə etibarlı artır. Lakin T10-da fəallığın enməsi qeydə alınır və T20-də sağ FQ 14,17 nMol×NADFH/mq.zülal×dəq., sol FQ isə 11,86 nMol× NADFH/mq.zülal×dəq. çatır. Passiv qrup siçovulların sonuncu

smağında fəallıq sağ FQ 7,16 nMol×NADFH/mq. zülal×dəq., sol FQ 10,79 nMol× NADFH/mq.zülal×dəq.(p<0,001) enir.

A



B



Şəkil 2

Depressiv vəziyyətdə olan aktiv (A) və passiv (B) tip siçovulların beyin yarımkürələrində qlutationperoksidaza fəallığına antidepressantların təsir xüsusiyyətləri; (n=5) * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Göründüyü kimi, hər iki qrup intakt və kontrol siçovullarda QPO aktivliyi sol FQ-da üstünlük təşkil edir. Depressiyanın inkişafı zamanı aktiv siçovullarda ilk sınaqda sol asimetriya güclənir, sonra isə aktivlik balansı sağ tərəfə yerini dəyişir. Passiv siçovullarda isə son sınağa doğru sağ asimetriya güclənir.

Eksperimentlərin nəticələri göstərir ki, vurulan preparatların təsirindən aktiv və passiv qrup siçovullarda QPO fəallığı fərqli dinamika üzrə dəyişir. Kontrol qrupda QPO fermenti fəallığının bərpası həm aktiv, həm də passiv siçovullarda tədqiqatın sonuna yaxın zəif nəzərə çarpır. Tokoferol asetatın QPO fermentinin fəallığın pozitiv təsiri hər iki qrupda müşahidə olunsa da aktiv heyvanlarda etibarlılıq daha yüksəkdir və aktiv qrup heyvanların sol frontal qabığında göstəricilər daha etibarlıdır. Passiv qrupda isə ən çox son sınaqda fərq görünür.

Lyudiomil antidepressantının xroniki təsiri zamanı aktiv heyvanlarda QPO fəallığının intensiv artımı müşahidə olunur və hər iki yarımkürədə yüksək etibarlılıq qeydə alınır. Sağ FQ fermentin fəallığı 21,05 nMol/mq zülal×dəq ($p < 0,001$), sol FQ 23,17 nMol/mq zülal×dəq ($p < 0,001$) artmaqla intakt qrup səviyyəsinə yaxınlaşır. Passiv qrup siçovullarda isə preparatın QPO fəallığına təsiri çox zəifdir. Melipraminin təsirlə aktiv siçovulların ilk sınağında fermentin fəallığının bir qədər zəifləməsi qeydə alınsa da sonrakı sınaqlarda mülayim bərpa effekti müşahidə olunur. Passiv qrupda isə ilk sınaqda melipramin preparatının ferment fəallığına təsiri nəzərə çarpmır, lakin son sınaqda sağ FQ-da 17,47 nMol/mq zülal×dəq ($p < 0,001$), sol FQ-da isə 18,23 nMol/mq zülal×dəq ($p < 0,001$) qədər yüksəlir və asimetriya demək olar ki, tam bərpa olunur. Fluoksetin antidepressantının aktiv qrupda təsiri təxminən tokoferol asetat səviyyəsində qeydə alınır. Passiv qrupda tədqiqat boyu həm fermentin fəallığı, həm də asimetriyanın bərpası müşahidə olunur və son sınaqda artım sağ FQ 19,18 nMol/mq zülal×dəq ($p < 0,001$), sol FQ 20,65 nMol/mq zülal×dəq ($p < 0,001$) təşkil edir.

Alınan nəticələri yekunlaşdıraraq deyə bilərik ki, lyudiomil preparatı aktiv siçovullarda, melipramin və fluoksetin preparatları isə passiv siçovullarda orqanizmin kompensator imkanlarına bərpaedici təsir göstərir.

Sərbəstradikallı oksidləşmə məhsullarının **membran ATFazalarına** mütəqən təsirini nəzərə tədqiqatın bu bölməsində orqanizmin stressə qarşı cavab reaksiyasıyası membranların nəqliyyat ATFazalarının fəallığının dəyişmə xüsusiyyətlərinə əsasən araşdırılmışdır. Eksperimentin nəticələri göstərir ki, hər iki qrup intakt heyvanlarda Na^+ , K^+ ATFazaların fəallığı sol FQ daha yüksəkdir və aktiv tip siçovullarda ferment daha fəaldır. Aktiv tip

siçovulların ilk sınağında Na^+ , K^+ ATFazalar bir qədər fəallaşır, lakin sonrakı sınaqlarda isə inaktivləşir. T20-də sağ FQ 33,45 mkMol Fq/zülal ($p < 0,001$), sol FQ 29,78 mkMol Fq/zülal ($p < 0,001$) qədər azalır. Passiv tip siçovulların ilk sınağında fermentin fəallığında nəzərəçarpan dəyişiklik baş verməsə də, sonrakı sınaqlarda hər iki yarımkürədə etibarlı azalma müşahidə olunur və sonuncu sınaqda (T20) Na^+ , K^+ ATFazalar daha çox azalaraq sağ FQ 21,76 mkMol Fq/zülal ($p < 0,001$), sol FQ 27,45 mkMol Fq/zülal ($p < 0,01$) çatır.

Aparılan araşdırmalar nəticəsində məlum olur ki, həm aktiv, həm də passiv tip siçovulların intakt və kontrol qruplarında sol asimetriya üstünlük təşkil etdiyi halda eksperiment boyu bu asimetriya müxtəlif istiqamətlərdə dəyişir. Belə ki, depressiyanın inkişafı gedişində aktiv siçovullarda sağ asimetriya meydana çıxır, passiv tip heyvanlarda isə sol asimetriya güclənir.

Depressiv vəziyyətinə görə bir-birindən fərqlənən siçovulların sağ və sol yarımkürələrində Na^+ , K^+ ATFaza fəallığına tokoferol asetatın təsiri nəticəsində aktiv tip siçovullarda sol FQ-da, passiv tipdə isə sağ -da daha etibarlı nəticələr alınır. Lyudiomil preparatının xroniki vurulması zamanı aktiv qrup siçovullarda nəqliyyat ATFazalarının fəallığı demək olar ki tam bərpa olunur. Passiv qrupda preparatın ATFaza fəallığına təsiri çox zəifdir və tədqiqatın sonuna qədər yalnız sağ FQ bir qədər etibarlı artım qeydə alınır. Melipramin təsirindən aktiv tip siçovulların son sınağında fermentin fəallığının bir qədər artmasına baxmayaraq etibarlılıq aşağı səviyyədə qeydə alınır. Passiv heyvanlarda ATFaza fəallığının bərpası T21-də sağ FQ 34,81 mkMol Fq/zülal ($p < 0,001$) və sol FQ 37,54 mkMol Fq/zülal ($p < 0,001$) qədər yüksəlmişdir. Fluoksetinin preparatının korreksion təsiri həm aktiv həm də passiv qrup siçovullarda müşahidə olunur. Preparatın passiv qrupdakı effekti onun uğurlu antidepressiv təsirindən xəbər verir. Tədqiqat boyu Na^+ , K^+ ATFaza fəallığının intensiv artması və sonda depressiv qrupla müqayisədə sağ FQ 37,18 mkMol Fq/zülal ($p < 0,001$), sol FQ 39,42 mkMol Fq/zülal ($p < 0,001$) yüksəlməsi qeydə alınır ki, bu da fəallığın təxminən intakt qrup səviyyəsinə yaxınlaşmasını göstərir.

Beləliklə, alınan nəticələrə əsasən tədqiq olunan preparatların aktiv və passiv siçovulların FQ-da Na^+ , K^+ ATFaza fəallığına fərdi təsir dəyişkənliyini sübut edir. Aydın olur ki, lyudiomil preparatının xroniki tətbiqi zamanı aktiv siçovullarda, melipraminin tətbiqi zamanı isə passiv siçovullarda fermentin fəallığı bərpa olunur. Fluoksetinin effekti isə hər iki qrup siçovullarda qənaətbəxşdir.

NƏTİCƏLƏR

1. Eksperimentlərin nəticələri göstərir ki, xroniki zoososial stress təsirindən tipoloji statusu ilə fərqlənən siçovullarda müxtəlif təzahürlü depressiyalar formalaşır və passiv qrupda psixopatologiyasının inkişafı daha intensiv gedir. Tədqiqatın sonunda aktiv siçovullarda yaranmış patoloji vəziyyət həyəcanlı depressiyanı, passiv siçovullarda formalaşan dərin psixosomasiyalı pozğunluq isə üzgün depressiyanı əks etdirir.
2. Tədqiq olunan antidepressantların müxtəlif patoloji durumda olan aktiv və passiv siçovulların emosional gərginlik və depressivlik parametrlərinə müxtəlif təsir effektləri aşkar olunur. Belə ki, lyudiomil antidepressantı aktiv heyvanlarda, melipramin və fluoksetin isə passiv qrup siçovullarda davranış pozğunluqlarının normallaşmasına səbəb olur. Fluoksetin preparatının təsirində aktiv siçovulların emosional gərginlik səviyyəsi nəzərəcərpacaq dərəcədə enir.
3. Zoososial stresin xroniki təsirlə hər iki tip siçovulların sağ və sol yarımkürələrində sərbəstradikal oksidləşmə prosesinin intensivləşməsi və QPO fermenti fəallığının kəskin enməsi müşahidə olunur ki, bu da orqanizmin müdafiə ehtiyatlarının tükənməsinə dəlalət edir. ATFaza fəallığının enməsi membran keçiriciliyinin pozulmasına və frontal qabığın neyronal membran destruksiyasına səbəb olur. Passiv siçovullarda göstəricilər daha kritik qeydə alınır.
4. Fərqli patoloji durumda olan siçovullara antidepressantların xroniki təsiri nəticəsində siçovulların oksidləşmə-reduksiya proseslərində və ATFaza aktivliyində müxtəlif səviyyəli tənzimlənmə metabolizmi baş verir. Lyudiomil preparatı orqanizmin kompensator imkanlarını və Na^+ , K^+ ATFaza fəallığını aktiv siçovullarda, melipramin və fluoksetin preparatları isə əsasən passiv siçovullarda bərpa edə bilir. Fluoksetin təsirindən aktiv heyvanlarda QPO fəallığının yüksəlməsilə əlaqədar MDA miqdarı bir qədər azalmış olur.
5. Alınan nəticələrin müqayisəli araşdırılmasından aydın olur ki, normal fizioloji durumda hər iki tip siçovullarda sərbəstradikal oksidləşmə proseslərinin balansı sol frontal qabıqda üstünlük təşkil edir. Depressiyanın inkişafı zamanı aktiv siçovullarda sol asimetriya güclənir. Passiv siçovullarda isə sağ asimetriya yaranır. Lyudiomil antidepressantının xroniki təsiri fonunda aktiv siçovulların, melipramin və fluoksetin preparatının təsiri fonunda isə passiv siçovulların yarımkürələrarası asimetriya xüsusiyyətləri bərpa olunur.

Dissertasiya materiallarına aid cap edilmiş elmi əsərlərin siyahısı

1. Baxşəliyeva A.Y. Depressiya vəziyyətinin beyin yarımkürələrində lipidlərin peroksid oksidləşmə məhsullarının miqdarına təsiri. "Hüceyrə biofizikası" II Respublika elmi konfransının əsərləri, Bakı, 1999, səh.82.
2. Бахшалиева А.Я., Бабаев Р.А. Антиокислительная активность в межполушарной асимметрии при депрессии. Əməkdar elm xadimi, akademik A.İ.Qarayevin anadan olmasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş "Biologiyanın müasir problemləri" mövzusunda elmi konfransının materialları, Bakı, 2000, səh.16.
3. Бахшалиева А.Я. Влияние людиомила на накопление продуктов ПОЛ, изменение активности некоторых SH групп и АТФазных ферментов в больших полушариях при депрессии. Azərbaycan EA A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu, "Fiziologiya və biokimyayın məsələləri", XIX cild, Bakı, 2000, səh.102-107.
4. Бахшалиева А.Я. Изучение антиокислительных свойств антидепрессанта людиомила и определение межполушарной асимметрии при его действии. Материалы научной конференции посвященной 70 летнему юбилею Азербайджанского медицинского университета имени Н. Нариманова. Баку, 2000, стр. 120-121.
5. Baxshaliyeva A.Y., Agayev T.M., Babayev R.A. Investigation of antioxydative properties of several antidepressants. «Успехи геронтологии» Conference Free radicals and antioxidants in the development and functions of the central nervous sistem: from fetus to aging, Санкт-Петербург, №6, 2001, стр. 44.
6. Baxşəliyeva A.Y. Depressiya vəziyyətində beyin yarımkürələrində artmış olan lipidlərin peroksidləşməsi prosesinə melipramin preparatının təsiri. Azərbaycan biokimyəçilər və molekulyar Bioloqlar Cəmiyyətinin I konfransı, Bakı, 2001, səh. 39-40.
7. Baxşəliyeva A.Y., Babayev X.F. Beyin yarımkürələrində lipidlərin peroksidləşməsi məhsulları ilə nəqliyyat ATFazalarının qarşılıqlı əlaqəsinin depressiya vəziyyətində öyrənilməsi. Azərbaycan biokimyəçilər və molekulyar Bioloqlar Cəmiyyətinin I konfransı, Bakı, 2001, səh. 50.
8. Бахшалиева А.Я. Изучение антиокислительных свойств некоторых антидепрессантов. Müqayisəli Fiziologiya və biokimyayın müasir problemləri. Akademik Ş.K. Tagiyevin 80 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı, 2002, səh. 173-179.

9. Бахшалиева А.Я., Агаев Т.М., Бабаев Р.А. Роль людиомила и мелипрамина в липидном обмене при модели депрессии XIX Съезд Физиологического Общества им. И.П.Павлова, Санкт Петербург, Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченоват.90, №8, 2004, стр.177.
10. Бахшалиева А.Я., Бабаев Р.А., Агаев Т.М. Сравнительное изучение эффективности антидепрессантов путем коррекции свободнорадикальной реакции. Научные Труды I Съезда Физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс, 2005, Т2, стр.165.
11. Бахшалиева А.Я. Действие антидепрессантов на поведенческую активность при устойчивой модели депрессии. АМЕА-
nın xəbərləri, Bakı, 2006, № 3-4, səh.51-58.
12. Бахшалиева А.Я. Индивидуально-типологический статус при развитии депрессивного состояния. Azərbaycan onkologiya və hemaatologiya jurnalı, Bakı, 2009, səh 155-159.
13. Бахшалиева А.Я. Особенности развития депрессивного состояния у крыс с различным индивидуально-типологическим поведенческим статусом. Журн. Нейрофизиология, 2010, Т.42, №2, стр.153-161.
14. Бахшалиева А.Я. Оксидативные аспекты влияния антидепрессантов в индивидуальном подходе парного мозга. Журнал Асимметрия, Москва, 2010, №4, стр. 22-28.
15. Бахшалиева А.Я. Индивидуально-типологические особенности поведения крыс при развитии депрессивного состояния. Azərbaycan Fizioloqlar Cəmiyyətinin Akademik A.İ.Qarayevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş IV qurultayın materialları, 2010, səh.112-114.
16. Бахшалиева А.Я. Индивидуальные оксидативные аспекты парного мозга при развитии депрессии. «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга» Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Москва, 2010, стр.91-94.
17. Бахшалиева А.Я., Джафаров А.И. Коррекция изменения Na, К - АТФазной активности антидепрессантами при экспериментальной депрессии. Труды Института Физиологии им. А.И.Кареева НАН и общество Физиологов Азербайджана, 20011, том 29, с. 171-176.
18. Бахшалиева А.Я., Влияние некоторых антидепрессантов на межполушарную вариабельность Na, К АТФазной активности при экспериментальной депрессии. Седьмой международный

междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» Судак, Крым, Украина, 2011, стр. 82-83.

19. Бахшалиева А.Я. Изучение изменения активности глутатионпероксидазы в правой и левой фронтальной коре мозга крыс при реализации депрессивного состояния. Azərbaycan zooloqlar cəmiyyətinin əsərləri, cild 4, № 2, 2012, səh. 92-95.

20. Бахшалиева А.Я. Оксидативно-компенсаторные возможности индивидуума при реализации депрессивного состояния. Восьмой Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Украина, 2012, стр. 77.

21. Бахшалиева А.Я. Влияние антидепрессантов на активность глутатионпероксидазы в полушариях мозга при депрессии. АМЕА А.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun və Azərbaycan Fizioloqlar Cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı. 2013. XXIX cild, səh. 221-228.

22. Bachshaliyeva A.Y. Study of behavioral indices after the influence of antidepressants in depressive animals with active and passive adapted behavior. "Stress və inkişaf" mövzusunda Beynəlxalq elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2013, cəh. 112-114. (tezis)

23. Bachshaliyeva A.Y. Changes in some membranologic indications under realization of depressive state in animals with individual-typological status. Десятый Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Украина, 2014, стр. 73-74.

Влияние антидепрессантов на состояние перекисного окисления липидов в коре мозга при социальном стрессе

Резюме

Целью настоящих исследований являлось изучение связи между личностными особенностями и стресс-реагированием свободно-радикальных процессов при развитии депрессии и выяснение может ли она служить причиной фармакологического ответа организма при ее терапии. При влиянии зоосоциального стресса у крыс с выраженным индивидуально-типологическим статусом, получены разнонаправленные результаты, т.к. у активных животных развивалось депрессивное состояние, сходное с тревожной депрессией, а у пассивных формировались психо-эмоциональные расстройства, подобные тоскливой депрессии.

Влияние антидепрессантов на поведенческих показатели зависело от того, какое поведение было приоритетным при подкреплении депрессивного состояния. Различия влияния лудиомила на активных и пассивных групп животных позволяет сделать вывод, что препарат эффективен в основном у тревожно-депрессивных особей. Результаты влияния мелипрамина и флуоксетина оказались намного сходными и оба препарата активно действовали на депрессивную симптоматику у пассивных животных. Изучена интенсивность окислительных процессов (содержание малонового диальдегида), изменения мембранной проницаемости (Na, K АТФазной активности) и активность антиоксидантной системы (глутатионпероксидазы) в правой и левой фронтальной коре у активных и пассивных крыс. Выявлены типоспецифические изменения свободнорадикальных процессов, антиоксидантной защиты и Na, K АТФазной активности у крыс с разными параметрами поведения при реализации модели депрессии: у пассивных животных подавление прооксидантно-антиоксидантного баланса и активность мембранных АТФаз была более выражена, чем у активных. При хроническом введении лудиомила до конца опыта наблюдается интенсивное восстановление баланса и активности мембранных АТФаз у активных животных, а при введении мелипрамина и флуоксетина значительное увеличение биохимических параметров у пассивных крыс.

The effect of antidepressants on lipid peroxidation state in brain cortex in social stress

Summary

The aim of the present work was to study the relation between personal characteristics and stress-reacting of free radical processes in depressive state and elucidation whether it can serve as an organism's pharmacological response in therapy.

Multidirectional results have been obtained in rats with persistent marked individual and typological status under the impact of an organism of zoosocial stress. As in active animals developed depressive state similar to anxiety depression, while in passive ones psycho-emotional disorders similar to apatic depression were formed. The effect of antidepressants on behavioral parameters depended upon what behavior was priority during a reinforcement of depressive pathology. Difference in the influence of ludiomile on active and passive groups of animals allows to draw a conclusion that the preparation is generally effective in anxious - depressive individuals. The results of influence of melipramine and fluoxetine were much more similar, since the both preparations actively affected depressive symptoms in passive animals.

The dynamics of changes in malonaldehyde and glutathione peroxidase activity in right and left frontal cortices of active and passive white rats was studied under chronic zoosocial stress effect. Typospecific changes in free radical processes, antioxidant protection and Na, K ATPase activity was revealed in rats with different parameters of behavior in depression – in passive animals depletion of prooxidant-antioxidant balance and the activity of membrane ATPases was much more marked than in active ones.

Under chronic administration of ludiomile was observed intensive restoration of the balance and membrane ATPase activity in active animals, while melipramine and fluoxetine caused a considerable increase of biochemical parameters in passive ones to the end of the experiment.

İXTİSARLARIN SİYAHISI

- AÜE - aktiv üzmə epizodu
- QPO - qlutationperoksidaza
- DS - defekasiy sayı
- FQ - frontal qabıq
- KS - kvadratlardan sayı
- LP - latent period
- LPO - lipidlərin perekisdli oksidləşməsi
- MAO - monoaminoksidaza
- MDA - malon dialdehidi
- PÜM - passiv üzmə müddəti
- SRO - sərbəstradikallı oksidləşmə
- ŞS - şahlahma sayı

На правах рукописи

АФЕТ ЯДУЛЛА кызы БАХШАЛИЕВА

**ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА СОСТОЯНИЕ
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ В КОРЕ МОЗГА ПРИ
СОЦИАЛЬНОМ СТРЕССЕ**

2411.01 Физиология человека и животных

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по биологии

Баку—2016