

UOT: 617.735-002-02:616.379-008.64

Kərimova A.A.\*, Kərimova N.K.\*, Kərimov K.T.

## DIABETİK RETİNOPATİYA ZAMANI TORLU QIŞADA STRUKTUR-FUNKSIONAL POZĞUNLUQLARIN ÖYRƏNİLMƏSİ VƏ ONLARIN KOMPLEKS KORREKSİYASI (EKSPERİMENTAL TƏDQIQAT)

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., AZ1114, Cavadxan küç. 32/15 Bakı Elmi-Tədqiqat Göz Xəstəlikləri klinikası\**

### XÜLASƏ

**Məqsəd** - eksperimental diabetik retinopatiya (DR) modelində lipid və yüksək enerjili nukleotidlərin mübadiləsinin, toxumalar strukturunun pozuntularını öyrənmək və onların kompleks korreksiyasının torlu qışanın funksional fəaliyyətinin bərpasında rolunu tədqiq etmək.

#### **Material və metodlar**

Tədqiqat çəkisi 3,0-3,5 kq olan və vivariumda adi qidalanma şəraitində saxlanılan erkək ada dovşanlarının üzərində aparılmışdır. DR-nın eksperimental modelini yaratmaq üçün ditizon istifadə edilmişdir.

#### **Nəticə**

Eksperimental DR zamanı fosfolipidlərin səviyyəsinin artması fonunda doymamış yağ turşularının və triqliseridlərin miqdarında azalma müşahidə olunur. Fosfolipid fraksiyalarından daha çox fosfatodiletanolamin və fosfatodilxolin azalır. Doymamış yağ turşularından heksanoik, pentanoik, tetranoik turşularda azalma baş verir. Toxumalarda lipidlərin miqdarının və tərkibinin dəyişməsi lipidlərin peroksidləşməsinin intensivliyinin artması ilə müşayiət olunur. Müəyyən edilmişdir ki, adenozin trifosfat (ATF) və quanozin trifosfat (QTF)

nukleotidlərində təcrübənin sonuna qədər intensiv azalma müşahidə olunur. Lipid tərkibinin dəyişməsi, lipidlərin peroksidləşməsinin intensivləşməsi və DR-da fosforlanmış nukleotidlərin sintezinin ləngiməsi tor qışada neyron elementlərin parçalanmasına səbəb olur. Bu prosesin əsas səbəbi elektrik keçiriciliyinin və dispersiya əmsalının artmasıdır.

#### **Yekun**

DR zamanı tor qışada fosfolipid fraksiyalarında statistik əhəmiyyətli azalmalar müşahidə olunur ki, bu da ən çox tor qışada fosfatodilxolin və fosfatodiletanolamin miqdarında özünü göstərir. Tor qışada lipidlərin destruksiyası nəticəsində onların tərkibi pozulur. Hidroliz zamanı fosfolipid fraksiya parçalanmaya məruz qalır. Doymamış yağ turşusu qalıqlarının oksidləşməsi nəticəsində fosfolipidlər parçalanır, onların sayı kəskin şəkildə azalır. Bu dəyişikliklər DR zamanı lipidləri təşkil edən triqliseridlərin, fosfolipidlərin və yağ turşularının miqdarında baş verir. Beləliklə, həm tor qışada, həm də diabetli heyvanların qanında triqliseridlərin miqdarı təcrübədən 30 gün sonra kəskin şəkildə artır. Diabetli heyvanlara insulin verildikdən sonra triqliseridlərin miqdarının artması ləngiyir.

**Açar sözlər:** *diabetik retinopatiya, lipidlərin peroksidləşməsi, eksperimental tədqiqat*

Керимова А.А., Керимова Н.К., Керимов К.Т.

## ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИХ КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – определить нарушения обмена липидов, высокоэнергетических нуклеотидов, а также структуры тканей в экспериментальной моде-

ли диабетической ретинопатии (ДР), изучить их роль в комплексной коррекции и восстановлении функциональной активности сетчатки.

### Материал и методы

Исследование проведено на кроликах мужского пола, весом 3,0-3,5 кг, содержащихся в обычных условия кормления. Для создания экспериментальной модели ДР использовался дитизон.

### Результаты

При экспериментальной ДР на фоне повышения уровня фосфолипидов происходит количественное уменьшение ненасыщенных жирных кислот, триглицеридов. Из фосфолипидных фракций наиболее редуцированы фосфатодилэтаноламин и фосфатодилхолин. Из ненасыщенных жирных кислот снижение происходит в гексанойловой, пентанойловой, тетраноильной кислотах. Изменение количества и содержания липидов в тканях сопровождается повышением интенсивности ПОЛ. Установлено, что в нуклеотидах аденозинтрифосфат (АТФ) и гуанозинтрифосфат (ГТФ) происходит интенсивное снижение до конца эксперимента. Изменение липидного состава, интенсификация ПОЛ и ингибирование синтеза фосфолированных нуклеотидов при ДР вызывает дезинтеграцию нейрональных элементов в сет-

чатке. Основной причиной этого процесса является увеличение электропроводности и коэффициента дисперсии.

### Заключение

При ДР в сетчатке происходят статистически достоверные сокращения в фосфолипидных фракциях, что проявляется больше всего в количестве фосфатодилхолина и фосфатодилэтанолamina сетчатки. В результате деструкции липидов в сетчатке происходят нарушения их состава. Фосфолипидная фракция в процессе гидролиза подвержена разложению. В результате окисления ненасыщенных остатков жирных кислот фосфолипиды расщепляются, их количество резко уменьшается. Эти изменения происходят в количестве триглицеридов, фосфолипидов и жирных кислот, которые входят в состав липидов при ДР. Таким образом, количество триглицеридов как в сетчатке, так и в крови у животных с диабетом резко увеличивается через 30 дней эксперимента. После введения инсулина животным с диабетом замедляется увеличение количества триглицеридов.

**Ключевые слова:** *диабетическая ретинопатия, перекисное окисление липидов, экспериментальное исследование*

Kerimova A.A., Kerimova N.K., Kerimov K.T.

## STUDY OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL DISORDERS AND THEIR COMPLEX CORRECTION IN DIABETIC RETINAL RETINOPATHY (EXPERIMENTAL RESEARCH)

### SUMMARY

**Purpose** – to determine the metabolic disorders of lipids, high-energy nucleotides, as well as tissue structure in an experimental model of diabetic retinopathy (DR), to study their role in the complex correction and restoration of the functional activity of the retina.

### Material and methods

The study was conducted on male rabbits, weighing 3.0-3.5 kg, kept under normal feeding conditions. Dithizone was used to create an experimental model of DR.

### Results

In experimental DR against the background of an increase in the level of phospholipids, a quantitative decrease in unsaturated fatty acids and triglycerides occurs.

Of the phospholipid fractions, phosphatodilethanolamine and phosphatodylcholine are the most reduced. Of unsaturated fatty acids, a decrease occurs in hexanoic, pentanoic, tetraoic acids. The change in the amount and content of lipids in tissues is accompanied by an increase in the intensity of lipid peroxidation. It has been established that in the nucleotides adenosine triphosphate (ATP) and guanine triphosphate (GTP) there is an intensive decrease until the end of the experiment. Changes in lipid composition, intensification of lipid peroxidation and inhibition of the synthesis of phosphorylated nucleotides in DR cause disintegration of neuronal elements in the retina. The main reason for this process is the increase in electrical conductivity and dispersion coefficient.

### Conclusion

In DR, there are statistically significant reductions in phospholipid fractions in the retina, which is manifested most of all in the amount of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in the retina. As a result of the destruction of lipids in the retina their composition is disturbed. Phospholipid fraction in the course of hydrolysis is subject to decomposition. As a result of the oxidation

of unsaturated fatty acid residues phospholipids are split, their number decreases sharply. These changes occur in the amount of triglycerides, phospholipids and fatty acids that make up lipids in DR. Thus the amount of triglycerides both in the retina and in the blood of diabetic animals sharply increases after 30 days of the experiment. After the administration of insulin to animals with diabetes the increase in the amount of triglycerides slows down.

**Key words:** *diabetic retinopathy, lipid peroxidation, experimental study*

Diabetik retinopatiya şəkərli diabetin ən ağır fəsadlarından biri olaraq çox hallarda görmə qabiliyyətinin itirilməsi ilə nəticələnir. Diabetik retinopatiya insulin çatışmamazlığı ilə başlasa da onun əsasında xroniki hiperqlikemiya ilə yanaşı bir çox qarşılıqlı əlaqəli patofizioloji proseslər durur [4, 11, 12, 14]. Aparılan tədqiqatlar göstərir ki, hiperglikemiya öz növbəsində müxtəlif patofizioloji və molekulyar-genetik proseslərin böyük bir spektrini işə salır.

Məlumdur ki, lipidlər bir membran komponenti olaraq, onun strukturasındakı dəyişikliklər membrana bağlı proseslərin - maddələrin, kationların daşınmasında, oksidləşdirici fosforlaşmanın, sinir impulslarının generasiyasında və ötürülməsində bir çox fermentlərin aktivliyinin azalmasını yaradır [12]. Bundan əlavə, lipidlər hormonların, toksinlərin resepsiyasında mühüm funksiya aparır. Lipidlərlə yanaşı yüksək enerjili nukleotidlərin mübadiləsindəki pozğunluqlar enerjinin generasiyasını və ötürülməsini, amin turşuları qalıqlarının sintez olunan polipeptid zəncirinə birləşdirilməsini, hüceyrədə bütün sintetik proseslərin kəskin ləngitdiyini nümayiş etdirir. Ədəbiyyat məlumatları göstərir ki, bu qeyd etdiyimiz hər iki mübadilə tipinin pozulmasında oksigenin miqdarının toxumalarda diabet zamanı azalmasının mühüm rolu vardır. Əlbəttə, diabet zamanı toxumalarda (qanda, torlu qişada) lipid və yüksək enerjili nukleotidlərin mübadiləsinin pozulmasının və oksigenin miqdarının azalmasının dinamikasının öyrənilməsi bu patoloji prosesdə neyronların funksional aktivliyinin mexanizminin açılmasında böyük əhəmiyyəti ola bilər. Ancaq bu istiqamətdə aparılmış tədqiqatların nəticələrinin müzakirəsindən aydın olur ki, diabetik retinopatiya zamanı lipid mübadiləsinin komponentlərinin uzunmüddətli dəyişmə dinamikası, fosfolipidlərin diabet fonunda peroksidləşməsi hərtərəfli

öyrənilməmişdir. Yüksək enerjili nukleotidlərin mübadilələrinin DR zamanı pozğunluqları praktiki olaraq tədqiq olunmamışdır. Bundan əlavə, göstərilən mübadilə pozğunluqların DR zamanı kompleks korrektorlarla tənzimlənməsinin öyrənilməsinə cəhdlər göstərilməmişdir. Halbuki, bu cür tədqiqatların nəticələri bir tərəfdən diabetik retinopatiya prosesinin inkişaf mexanizminin açılmasına, digər tərəfdən tədqiqatlarda öyrənilmiş yüksək effektiv korrektorların müalicə vasitəsi kimi tətbiq olunmasına yardım göstərə bilər [10,12, 16-20].

**Məqsəd** - eksperimental diabetik retinopatiya (DR) modelində lipid və yüksək enerjili nukleotidlərin mübadiləsinin, toxumalar strukturunun pozuntularını öyrənmək və onların kompleks korreksiyasının torlu qişanın funksional fəaliyyətinin bərpasında rolunu tədqiq etmək.

### Material və metodlar

Tədqiqat çəkisi 3,0-3,5 kq olan və vivariumda adi qidalanma şəraitində saxlanılan erkək ada dovşanlarının üzərində aparılmışdır. DR-nin eksperimental modelini yaratmaq üçün ditizon istifadə edilmişdir.

Təcrübədə heyvanlara ditizon verildikdən sonra onlar narkoz altında dekapitə olunaraq torlu qişada və qanda lipid triadası mübadiləsinin, yüksək enerjili nukleotidlərin mübadilə pozğunluqları və onların toxumaların struktur dəyişikliklərinə (elektrik keçiriciliyinə və polyarizasiya koeffisientinə) və funksional vəziyyətinə təsiri öyrənilmişdir. Tədqiqatları aparmaq üçün 6, 10, 14, 18, 22, 30, 42, 52, 62, 84, 94-cü günlərində nümunələr götürülmüşdür. Ditizon yeridilmiş heyvanlarda DR-in yaranmasını izləmək məqsədi ilə gün ərzində ifraz olunmuş sidəyin miqdarı, qanda və sidikdə şəkərin, zülalın miqdarı nəhayət bədən çəkisinin dəyişməsi müəyyən edilmişdir. Təcrübələrdə intakt heyvanlarda

alınan nəticələr norma, diabetik retinopatiyalı və korrektorlar almamış heyvanların nümunələrindən alınmış nəticələr «kontrol» kimi qeyd olunmuşdur.

DR zamanı müşahidə olunan lipid və nukleotidlərin mübadilə pozğunluqlarını və oksigen rejiminin pozulmasını tənzimləmək üçün tətbiq olunan korrektor maddələri şərti olaraq iki qrupa bölünmüşdür: «A» qrupu korrektorlarına – fenofibrat, tioktasid, oksipiridin, perftoran və n-karnitin, “B” qrupu korrektoruna isə ATF, QTF, fenazan kalium, SOD, riboflavin mononukleotid və riboksin daxil olunmuşdur.

Göstərilən korrektorlardan “fenazan” kalium; oksipiridin ATF və QTF və riboflavin, mononukleorid, perftoran emulsiyası, retrobulbar, yerdə qalan korrektorlardan superoksiddismutaza (SOD), fenofibrat, kornetin və tioktasid per os verilmişdir.

Korrektorlardan tiotaksid 5 mq/kq hesabı ilə günəşırı heyvanlara per os verilmişdir. Fenofibrat 9 mq/kq günəşırı, SOD -300-450 Mak-kord vahid/kq

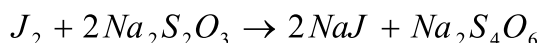
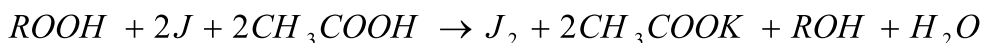
hesabı ilə per os; riboksin – 30 mq/kq hər gün per os; karnitin – 18-20 mq/kq hesabı ilə per os verilmişdir. Korrektorlardan – fenazan kalium – 8 mq/0,02 ml; oksipiridin – 8 mq/0,2 ml fizioloji məhlulda parabubar yeridilmişdir. ATF 30 mq/0,2 ml QTF – 15 mq/0,2 ml, perftoran emulsiyası 0,3% 0,1 ml günəşırı parabolbar yeridilmişdir.

#### **Lipidlərin peroksidləşməsi məhsullarının təyini**

Yuxarıda göstərdiyimiz kimi, apardığımız tədqiqatlarda retinopatiya zamanı lipidlərin peroksidləşməsinin intensivliyi torlu qışada və qanda hidroperekislərin, malonildialdehidlərin miqdarının, xemiluminessensiyanın intensivliyinin dəyişməsi ilə müəyyənləşdirilir.

Təcrübə nümunələrinə hidroperekislərin miqdarı yodometrik titrlənmə metodu ilə təyin edilmişdir. (Heйфax, KapaH, 1969).

Bu metodun əsasında hidroperekislərlə KJ-yodun yod ionlarına qədər reduksiya olunması durur.



#### **Yüksək enerjili nukleotidlər miqdarının təyini**

Nukleotidlərin təyin metodu onların toxumalardan 3-üçxlər turşu ilə ekstrakt olunması və C<sub>1</sub> formada olan ekteola – selülozada (ЭТ-30) ion mübadiləli xromatoqrafiya metodu ilə ayrılması psinsipinə əsaslanmışdır. Onların miqdarı ultra bənövşəyi şüalarını udması ilə təyin edilir.

Tədqiqatımızda bir çox metodlar içərisində nukleotidlərin ayrılması və miqdarının təyini üçün Panteleyeva, Korotkin (1966) həmçinin bu metodun Иванова, Рибель (1969) mikromodifikasiyası tətbiq olunmuşdur. Nümunələrdə nukleotidlərin miqdarı (mkmol/qır toxuma) aşağıdakı formula ilə hesablanır:

$$X = \Delta E V V_1 \cdot 10^6) E_1 L P \cdot 10^3$$

Burada V<sub>1</sub> - nümunənin spektrofotometrde ölçülən həcmi;

V-nümunənin son həcmi;

$\Delta E$ -nümunənin optik sıxlığı;

E<sub>1</sub>-molyar ekstinksiya (14,3 · 10<sup>3</sup> M<sup>-1</sup> sm<sup>-1</sup> adenin nukleotidləri üçün, 12,2 · 10<sup>3</sup> M<sup>-1</sup> sm<sup>-1</sup>) isə quanin nukleotidləri

P- toxumanın çəkisi;  $\alpha$ -küvetdə nümunənin qalınlığı.

Biokimyəvi təcrübələrdən alınmış nəticələr variyasion statistik metodlar Student Fişerin t kriteriyası istifadə etməklə aparılmışdır.

Elektrofizioloji nəticələrin statistik hesablanmasında Uilkokksona-Manna-Uitinin U kriteriyası istifadə edilmişdir.

#### **Alınan nəticələr və onların müzakirəsi**

Təcrübələrin nəticələri göstərdi ki, DR zamanı lipidlərin tərkib hissəsi olan triqliseridlərin, fosfolipidlərin və yağ turşularının miqdarında nəzərə çarpacaq dəyişikliklər baş verir. Belə ki, triqliseridlərin miqdarı diabetli heyvanlarda həm torlu qışada, həm də qanda təcrübənin 30-cu günündən sonra kəskin artmağa başlayırlar. Maraqlı haldır ki, diabetli heyvanlara insulin yeridildikdən sonra triqliseridlərin miqdarının artması ləngiyir.

Məlum oldu ki, torlu qışada DR zamanı fosfolipid fraksiyalarında statistik təsdiq olunacaq azalmalar müşahidə edilir. Bu dəyişikliklər torlu qışada ən çox fosfatadilxolin və fosfatodiletanolaminin miqdarında özünü göstərir. Təcrübənin 22-ci gününə qədər fosfatadilxolin (FX) fraksiyası cəmi 11%, fosfatodiletanolamin (FEA) – 15% azaldığı halda bu müddətdə digər fosfolipid fraksiyalarında – fosfatodilserin (FS) və fosfatodilinozitin (Fİ) miqdarında dəyişmə müşahidə edilmir. Təcrübənin sonrakı müddətində, yəni 42-ci günündə ditizonun təsirindən, yenə də ilk müddətlərdəki kimi, böyük dəyişikliklər FX və FEA fosfolipidlərinin miqdarında bürüzə verilir: FX fraksiyası 32%-ə,

FEA – 45%-ə qədər azalır. Təcrübənin 3-cü ayında (94 gün) fosfolipidlərdən FX və FEA fraksiyalarının miqdarında təcrübənin 1-ci ayına nisbətən azalma daha da dərinləşərək FX-nin 45%, FEA-nın – 52% azalması ilə nəticələnir. DR fonunda fosfolipidlərdən fosfatodilenoizitin və FS miqdarında azalma yalnız təcrübənin 42-ci günündən sonra baş verir və təcrübənin sonunda FS – 11%, Fİ – 17% azalır.

Tədqiqatın sonrakı mərhələsində DR zamanı torlu qışada və qanda lipidlərin yağ turşularının tərkibində də pozğunluqlar baş verir. Ən əvvəlcə yağ turşularından azalma hekso-penta və tetraenoil yağ turşuları qalıqlarında müşahidə olunur. Təcrübənin göstərilən müddətində C22:6 başlanğıc səviyyəyə nisbətən – 28,5%, C22:5 – 22% və C22:4 – 18% azalmışlar. Təcrübənin nəticələrindən müşahidə olundu ki, DR prosesinin müddəti artdıqca, hekso-penta və tetraenoil yağ turşuları qalıqları intensiv azalır.

Bir fakt diqqəti cəlb edir ki, göstərilən yağ turşularından fərqli olaraq monoenoil yağ turşusu qalıqları torlu qışada yalnız təcrübənin 62-ci günündən sonra azalmağa başlayırlar və bi azalma polienoil yağ turşusu qalıqlarına nisbətən çox kiçik həddə olduğu görünür. Məsələn, C16:1 təcrübənin 62-ci günündə başlanğıc səviyyəyə nisbətən cəmi 5%, C<sub>18:1</sub> – 8%, C<sub>21:1</sub> – 11% azalması məlum olmuşdur.

Qanda aparılmış təcrübələr əsasında bu toxumada DR zamanı yağ turşusu qalıqlarının dəyişməsi təcrübənin 52-ci günündən sonra başladığı məlum oldu. Qanda təcrübənin 41-ci günündə hekso-penta və tetraenoil yağ turşusu qalıqlarının azalması 12-28% həddində olur. Qanda DR zamanı monoenoil yağ turşuları qalıqlarının bu müddətdə dürüstlük həddində dəyişməyə uğramaması müəyyən edilmişdir.

Beləliklə, yuxarıda alınmış faktlar əsasında aşağıdakı nəticəyə gəlmək olar. DR prosesində toxumalarda daha çox torlu qışada lipidlərin destruksiya prosesinə məruz qalması nəticəsində onların tərkibi pozulur, fosfolipid fraksiyaları hidroliz nəticəsində parçalanmaya məruz qalırlar. Fosfolipidlər parçalandıqda onların doymamış yağ turşusu qalıqlarının oksidləşməsi nəticəsində miqdarları kəskin azalır.

### *Diabetik retinopatiya zamanı torlu qışanın funksional vəziyyətinin dəyişməsi xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi*

İşin bu fəslində DR prosesinin gedişində torlu qışanın elektoretinoqrammasının zaman və amplitud parametrlərinin dəyişməsi və elektoretinoqrammanın bərpa siklinin qeydi ilə neyronal elementlərinin oyanıcılıq xüsusiyyətləri tədqiq edilmişdir. Elektoretinoqrammanın bərpa sikli bir birindən 350 msan az olan cüt işıq stimullarının tətbiq etməklə aparılmışdır. İntakt dovşanlarda ümumi retinoqrammanın qeydə alınması göstərdi ki, ERQ qaranlığa adaptasiya olunmuş intakt heyvanlarda kiçik amplitudalı mənfi “a” dalğası, bunun arxasınca böyük amplitudalı müsbət “b” dalğası və “c” dalğasından ibarət olur. İntakt heyvanlarda torlu qışanın “a” dalğasının normada latent periodu 18-25 msan arasında dəyişir və onun amplitudası 0,45 coul enerjili işıq stimulusuna qarşı 30-35 mkv-ə bərabər olur. Təcrübə dovşanlarında “a” dalğasından fərqli olaraq “b” dalğasının amplitudası daha böyük – 180 mkv həddində olur. Bundan əlavə “b” dalğasının maksimuma qədər inkişaf etmə müddəti 55 msan, ümumi müddəti isə 130 msan həddində dəyişir (Cədvəl 1).

Cədvəl 1

### ERQ-in amplitud və zaman parametrlərinin ümumi xarakteristikası

Təcrübə müddəti (günlərlə)	“a” dalğası		“b” dalğası	
	latent dövrü (m/san)	amplituda (mkv)	ümumi inkişaf müddəti (m/san)	amplituda (mkv)
İntakt	18	15	55	130
15	25	24	58	130
30	29	30	65	150
42	-	-	82	175

Normal və diabetli heyvanlarda təcrübənin əvvəlində torlu qışada “a” dalğasının “b” dalğasına olan münasibəti ( $\frac{b}{a}$ ) 3,8 bərabər olur. Qaranlığa adaptasiya olunmuş normal heyvanlarda ara intervalı

350 msan olan işıq stimulu verdikdə, birinci şərti işıq stimulusuna qarşı “a” dalğası 30-55 mkv, “b” dalğası – 165-190 mkv-ə olan ERQ-in ardınca testləşdirici - ikinci işıq stimulusundan sonra “a” dalğası 20-25 mkv, yəni birinci işıq stimulusundan alınmış “a” dalğasının

40% qədəri, “b” dalğası isə 150 mkv (birinci işıq stimuluna qarşı alınmış “b” dalğasının 80% çatan) ERQ aşkar edilmişdir.

Təcrübələrin gedişində məlum olmuşdur ki, ERQ-in bərpa sikli stimullar arasındakı intervaldan, stimulların enerjisindən və həmçinin bir çox fizioloji faktlardan (piqment epitelinin strukturundan və melaninin miqdarından) ciddi asılıdır. Eksperimental heyvanlarda ditizonun yeridilməsindən sonra retinopatiyanın inkişafı prosesində torlu qişanın ERQ-ində və onun bərpa siklində böyük pozğunluqlar baş verir. Bu pozğunluqlar ERQ-nın amplituda və zaman parametrlərində,  $\left(\frac{b}{a}\right)$  münasibətinin dəyişməsinə və nəhayət bərpa siklinin presinaptik və postsinaptik aktivliklərinin dəyişməsinə özünü göstərir. Ditizon yeridilmiş eksperimental heyvanlarda retinopatiyanın inkişafının ERQ-nın “a” və “b” dalğalarının amplitudalarına ləngidici təsiri müəyyən edildi. Alınmış nəticələr göstərdi ki, “a” dalğasının amplitudası təcrübənin 6-cı günündən azalmağa başlayır.

Təcrübənin 10-cu günü “a” dalğasının amplitudası 40 mkv qədər, “b” dalğasının amplitudası isə 150 mkv qədər azalır və “b”/“a” münasibəti 3,8 bərabər olur. Təcrübənin sonrakı müddətində – 36-cı günündə artıq “a” dalğası qeydə alınmır və “b” dalğası 55 mkv qədər azalmış olur.

Aldığımız nəticələr göstərdi ki, ditizon yeridilmiş heyvanlarda eksperimental diabetin inkişafı torlu qişanın elektrik aktivliyinin formalaşmasının zaman parametrlərinə də təsir edir. DR fonunda elektretinoqramma dalğalarının formalaşma zamanı ləngiyir. Belə ki, “a” dalğasının latent müddəti normada 18-22 msan olduğu halda bu göstərici diabetli heyvanlarda təcrübənin 15-ci günündə 25-ə qədər, bir ayın sonunda 29 msan qədər artması baş verir. Bu cür dəyişmələr eksperimental diabet zamanı “b” dalğasının formalaşmasında da görünür. Belə ki, “b” dalğası intakt heyvanlarda maksimuma (55 msan) və dalğanın tam inkişafı 130 msan başa çatdığı halda ditizon yeridilmiş heyvanlarda bu göstəricilər birinci ayın sonunda 65-150 msan-ə uyğun olaraq, təcrübənin 42-ci günündə 82-175 msan-ə uyğun artmış olur.

Təqdim olunmuş faktlardan aydın olur ki, insulin yeridilmiş diabetli heyvanlarda “a” dalğası göstərilən fonda təcrübənin 42-ci günündən sonra qeyd olunmadığı halda insulinin təsirindən sonra “a” dalğası təcrübənin 52-ci gününə qədər (4 mkv), “b” dalğası isə təcrübənin ikinci ayının sonuna qədər (62 mkv) qeydə alınır.

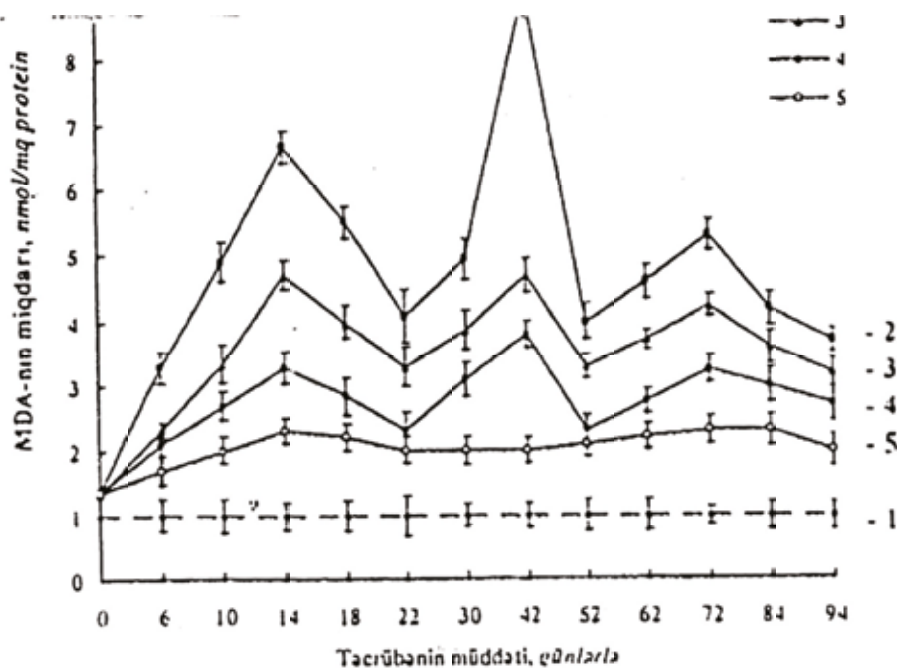
Təcrübələrin sonrakı etapında DR fonunda torlu qişada elektretinoqrammanın bərpa siklinin öyrənilməsindən alınan nəticələr bu göstəricinin diabet zamanı kəskin dəyişikliklərə məruz qaldığını sübut etdi. Ditizonun vurulmasından sonra təcrübənin müxtəlif müddətlərində ikinci stimuldən sonra üzə çıxan cavabın dalğalarının amplitudaları kəskin azalır. Məsələn, 0,45 coul enerjili cüt işıq stimulunun testləşdirici stimuluna qarşı diabetik retinopatiya fonunda “a” dalğasının amplitudası təcrübənin 20-ci günündə 60% azalır. Eyni xarakterli dəyişikliklər “b” dalğasının amplitudasında müşahidə olunur.

#### ***Torlu qişada və qanda diabetik retinopatiya zamanı lipidlərin peroksidləşməsinin korreksiyası***

Tədqiqatların nəticələri sübut etdi ki, lipidlərin peroksidləşməsinin uzunmüddətli korreksiyası üçün də DR zamanı “A” və “B” korrektorlarının birgə istifadə edilməsi məqsədə uyğundur. Bu istiqamətdə apardığımız təcrübələr zamanı məlum oldu ki, DR-lı heyvanlara “A” qrupu korrektor verildikdə torlu qişada peroksidləşmənin məhsullarının (HP-nin və MD-nin) miqdarı azalır. Təcrübənin gedişində bu prosesin kinetikasi izlənən zaman müəyyən olundu ki, HP-in birinci maksimumu itir, ikincisi isə 1,5 dəfə azalsa da, HP-in miqdarı təcrübənin sonuna qədər başlanğıc səviyyədə 2 dəfə yüksəkdə durur.

DR fonunda “B” qrupu korrektorlarının tətbiqi torlu qişada hidroperekislərin toplanmasını əhəmiyyətli dərəcədə zəiflədir. Diabetli retinopatiya fonunda “B” korrektor təcrübə heyvanlarına tətbiq edildikdə hidroperekislərin miqdarının kontroldan 2,7 dəfə aşağıda durur. “B” qrupu korrektorunun tətbiqindən sonra isə torlu qişada təcrübənin 18-ci günündə hidroperekislərin miqdarında birinci maksimumun səviyyəsi kontrola nisbətən 3 dəfə, ikincinin isə - 2 dəfə azalır. “A” və “B” qrupu korrektorlarının DR fonunda birlikdə tətbiqi zamanı hidroperekislərin azalması daha kəskin şəkildə olur. Hidroperekislərin təcrübənin 10-cu günündə çıxan birinci maksimumu kontroldan 4,1 dəfə, təcrübənin 42-ci günündəki maksimumu 5 dəfə kiçik olur.

Retinopatiyalı heyvanlara tətbiq olunan “A” korrektor peroksidləşmənin ikinci məhsulu olan MDA-nın torlu qişada toplanmasını nəzərə cərpacaq dərəcədə ləngidir. Bu şəraitdə MDA-nın miqdarının birinci maksimumu kontrola nisbətən 2,4 dəfə, ikincinin – 2 dəfə, üçüncü maksimumun səviyyəsi isə – 1,2 dəfə azalır (şək.1).



Şəkil 1. Diabetik retinopatiya zamanı torlu qışada MDA-nın toplanmasının korrektorlarla tənzimlənməsi:

- 1 – intakt heyvanlarda;
- 2 – diabetik retinopatiya (korrektor tətbiq olunmamış);
- 3 – diabetik retinopatiya + «A» korrektoru;
- 4 – diabetik retinopatiya + «B» korrektoru;
- 5 – diabetik retinopatiya + («A» + «B») korrektorları.

Diabetin fonunda təcrübə heyvanlarına “B” korrektoru verildikdə hidroperekislərin qanda miqdarı daha kəskin azalır. Diabetli heyvanlara “A” və “B” korrektorları birgə verildikdə qanda hidroperekislərin miqdarı təcrübənin sonuna qədər, demək olar ki, dəyişmir.

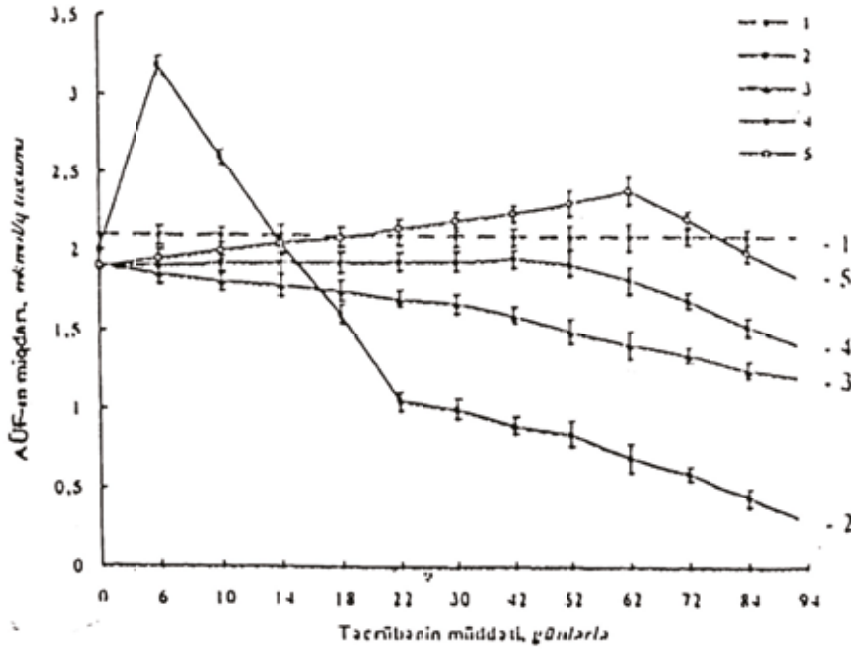
#### **Torlu qışada diabetik retinopatiya zamanı nukleotidlərin mübadilə pozğunluqlarının korreksiyası**

Təcrübələrin göstərdiyi kimi, həm birinci qrup, həm də ikinci qrup və birinci ilə ikinci qrup korrektorlar birgə tətbiq olunduqda nukleotidlərin torlu qışada miqdarındakı dəyişikliklər DR fonunda müəyyən dərəcədə tənzimlənir. Alınan nəticələrin konkret təhlilindən aydın olur ki, birinci (A) qrup korrektorunun tətbiqindən sonra ATF-in miqdarının azalması ləngiyir. Məsələn, korrektorsuz DR-lı torlu qışada ATF-in miqdarı təcrübənin 22-ci günündə 1,1 mmol/l olduğu halda birinci qrup korrektorların təsirindən sonra onun miqdarı göstərilən müddətdə 1,4 mmol/l-ə bərabər olur. DR-lı heyvanlarda kontrol nümunələrdə ATF-in miqdarı təcrübənin 52-

ci günündə 0,9 mk mol/q toxumaya bərabər olduğu halda birinci qrup korrektor almış heyvanların torlu qışasında faktiki olaraq təcrübənin 30-cu gününə qədər ATF-in miqdarında azalma cəmi 8% təşkil edir, təcrübənin sonunda isə 22%-ə bərabər olur .

DR-lı heyvanlarda “B” korrektoru verildikdə ATF-in miqdarı təcrübənin sonuna qədər cəmi 16% azalmaya məruz qalır. DR-nın fonunda hər iki korrektor birlikdə tətbiq edildikdə, ATF-in miqdarının dəyişmə kinetikasi həm kontroldan, həm də birinci korrektorun təsirindən tam fərqlənir. Belə ki, torlu qışada DR-nın fonunda ATF-in miqdarı təcrübənin 62-gününə qədər artır, hətta intakt səviyyəni keçir, bundan sonra azalmaya məruz qalsa da, intakt torlu qışa səviyyəsində dayanır.

“A” qrup korrektorlarının tətbiqindən sonra DR-lı torlu qışada ATF-in miqdarı təcrübənin 22-ci gününə qədər dəyişməyərək, bu göstərilən müddətdən sonra təcrübənin sonuna qədər 0,28 mkmol/q toxuma səviyyəsindən 0,21 mkmol/q səviyyəsinə qədər azalsa da, o yenə kontroldan (0,08 mkmol/q toxuma) yüksək olur (şəkil 2).



Şəkl.2. Nukleotidlərin mübadilə pozğunluqlarının korreksiyası

Beləliklə, alınmış dəlillər əsasında belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, DR-nın fonunda korrektorların tətbiqi torlu qışanın funksional fəallığını bərpa edir. Birinci qrup korrektorların tətbiqindən sonra torlu qışanın elektrik aktivliyi tam bərpa olunmasa da, ikinci qrup korrektorların tətbiqindən sonra ERQ-in zaman və amplituda parametrlərini intakt səviyyəyə qədər normallaşdırır.

Eksperimental və kliniki tədqiqatlar torlu qışada diabetik rebinopatiya ilə bağlı baş verən patofizioloji proseslərin qarşılıqlı əlaqədə, bir istiqamətdə, geri dönməz və bir-birini gücləndirən olmasını tam aydınlıqla təqdim edir [1-6]. DR-nın gedişində ən xarakterik patoloji proseslər sırasında damar divarlarının keçiriciliyinin artması mühüm yerlərdən birini tutur və bu prosesin dərinləşməsi ilə yeni damarların əmələ gəlməsi (neovaskulyarizasiya) sürətlənir və o, bəzi hallarda mikrosirkulasiyanın pozulması, anevrizm və hemorragiya ilə müşayiət olunur [4, 7, 8, 9, 10, 13].

Hemorrogiyanın başlanması və şüşəvarı cismə qansızmadan sonra əmələ gələn şərtlərin torlu qışaya bağlanması nəticəsində onun qopması, yırtılması və nəhayət neyronal elementlərinin fraqmentasiyası görmə qabiliyyətinin itirilməsinə gətirib çıxaran səbəblərdəndir [9, 13].

Son illərdə diabetik retinopatiyanın müalicəsi üçün çox sayda üsullar və metodlar işlənmiş, sınaqdan keçirilmiş və oftalmoloji klinikalara tətbiq üçün verilmişdir. Onu demək kifayətdir ki,

diabetik retinopatiya zamanı geniş yayılmış müalicə metodlarından istiqamətlənmiş fotokoaqulyasiya, səpələnmiş fotokoaqulyasiya, vitrektomiya son illərdə oftalmoloji klinikalarda geniş yer tutmuşdur. Müasir oftalmoloji praktikada diabetik retinopatiyanın medikamentoz müalicəsində də intensiv inkişaf prosesi başlanmışdır. Artıq renin-angiotenzinin, aldoreduktazanın, damar endotelinin böyümə faktoru inhibitorunun kliniki praktikada müvəffəqiyyətlə tətbiqinə nail olunmuşdur [11, 13, 15].

Son zamanlarda diabetik retinopatiyanın müalicə vasitələri sırasında antioksidantların, kortikosteroidlərin, lipid mübadiləsi korrektorlarının tətbiqi özünəməxsus yer tutur. Lakin qeyd olunanlara baxmayaraq, həm konservativ, həm də cərrahi vasitələrin tətbiqi ilə diabetik retinopatiyanın (DR) müalicəsində uzun müddətli, yüksək effektivli müalicə nəticələrinə nail olunmamışdır. Bu uğursuzluqların səbəbləri araşdırılarkən müəyyən olunmuşdur ki, bu günə qədər DR-nın patogenezi mexanizmi dərinlən öyrənilməmiş, bu patologiyada baş verən proseslərin etioloji ardıcılığı, onların qarşılıqlı əlaqəsi, patologiyanın eyni mərhələdə öyrənilməməsi və bir çox faktorlar (yaş, cins, sosial mühitin təsiri) nəzərə alınmamışdır. Bundan əlavə, xəstəliyin müayinəsi prosesi üçün hər bir halda standart metodlar kompleks tətbiq olunmamışdır.



Nəhayət DR-ın müalicəsi üçün patoloji prosesin bütün etaplarını nəzərə alan kompleks korrektorların axtarışlarına yetərinə diqqət ayrılmamışdır.

İndiyə qədər aparılan tədqiqatların nəticələri göstərir ki, retinopatiya zamanı müşahidə olunan bir çox patoloji proseslərin inkişafının əsasında torlu qişanın neyron sistemində baş verən mübadilə pozğunluqları durur [14-20].

Müəyyən olunmuşdur ki, bu proses zamanı karbohidratların mübadiləsinin pozulması ilə yanaşı lipid, zülal və yüksək enerjili maddələr mübadiləsinin pozulması, oksigen təchizatının pozulması böyük əhəmiyyət kəsb edir.

Ədəbiyyat məlumatlarını nəzərə alsaq qeyd etmək olar ki, DR-ın inkişafı prosesində göstərilən mübadilə pozğunluqları ehtimal ki, həlledici rol oynayır.

DR zamanı lipid triadasındakı fosforlaşmış nukleotidlərin mübadiləsindəki pozğunluqlar torlu qişanın funksional fəaliyyətinin ləngiməsini yaradır və bu proses onun elektrik aktivliyinin zaman və amplitud parametrlərinin formalaşmasının kəskin pozulması ilə nəticələnir.

DR zamanı toxumalardakı maddələr mübadiləsinin və funksional aktivliyinin pozğunluqlarını tənzim etmək üçün xüsusi korrektorlar sınaqdan keçirildi və işləndi.

Müəyyən olundu ki, tətbiq edilən "A" qrupu korrektorları lipid mübadiləsi pozğunluqlarının tənzimlənməsində daha effektiv olduğu halda "B" qrupu korrektorların daha yüksək effektivliyi nukleotidlərin sintezini və neyronal elementlərin pozğunluqlarını tənzimlənməsində göstərir.

DR zamanı "A" və "B" korrektorların birgə tətbiqi torlu qişada lipidlərin, fosforlaşmış nukleotidlərin mübadiləsinin və sturktur-funksional dəyişikliklərin tənzimlənməsini yaradır, DR gedişində bu proseslərin göstəriciləri təcrübənin sonuna qədər intakt toxumalar səviyyəsində inkişaf edir.

Alınmış nəticələrin müzakirəsi onların ədəbiyyat dəlilləri ilə müqayisəli təhlili göstərir ki, "A" və "B" qrup korrektorları DR-nın müalicəsində effektiv vasitə kimi istifadə oluna bilər.

#### Yekun:

1. Diabetik retinopatiyanın inkişafı prosesində torlu qişada və qanda lipid triadası komponentlərinin mübadiləsində nəzərə çatacaq pozğunluqları müəyyən edildi. Eksperimental diabet prosesi zamanı toxumalarda triqliseridlərin miqdarının artması fonunda fosfolipidlərin və doymamış yağ turşularının miqdarı azalır. Fosfolipid fraksiyalarından ən çox azalma fosfatodiletanolamin və fosfatodilxolin fraksiyalarında müşahidə olunur. Şəkərli diabet zamanı doymamış yağ turşularından nəzərə çarpacaq azalma heksanoil, pentanoil, tetranoil turşularında baş verir.

2. Diabetik retinopatiyanın inkişafı zamanı toxumalarda lipidlərin miqdarının və tərkibinin dəyişməsi lipidlərin peroksidli oksidləşmənin intensivliyinin artması ilə müşayiət olunur. Bu peroksidli oksidləşmənin məhsullarının miqdarının (hidroperoksidlər, MDA) və xemiliminescensiyanın intensivliyinin artması ilə sübut olunur.

3. Eksperimental diabetik retinopatiya zamanı torlu qişada fosforlaşmış nukleotidlərin mübadiləsi kəskin pozulur. Təcrübələrdə müəyyən olundu ki, ATF və QTF nukleotidlərində azalma daha intensivdir və bu proses təcrübənin sonuna qədər davam edir.

4. Diabetik retinopatiya zamanı lipidlərin tərkibinin dəyişməsi, LPO-nin intensivləşməsi və fosforlaşmış nukleotidlərin sintezinin inqibə edilməsi torlu qişada neyronal elementlərin dezinteqrasiyasını yaradır. Bu prosesin toxumalarda DR zamanı elektrik keçiriciliyinin və dispersiya koeffisientinin artmasının əsas səbəblərindən olduğu müəyyən edildi.

#### ƏDƏBİYYAT:

1. Агаева, Р.Б. Особенности развития перекисного окисления липидов и нарушения функциональной активности тканей газа при интравитреальном кровоизлиянии на фоне экспериментального диабета // Диссертация диссертации на соискание ученой степени кандидата мед.наук., – Тбилиси: – 1992.

2. Гусейнова, А.А. Эффективность различных антиоксидантов и антигипоксантов на восстановление функциональных нарушений при патологии глаза / А.А.Гусейнова, А.И.Джафаров, К.Т.Керимов // IV сезд биофизиков России. Симпозиум III “физика-медицине и экологии” Нижний Новгород, – 2012. материалы докладов – с.65.
3. Гусейнова, А.А. Эффективность различных антиоксидантов и антигипоксантов на восстановление функциональных нарушений при патологии глаза / А.А.Гусейнова, А.И.Джафаров, К.Т.Керимов // IV сезд биофизиков России. Симпозиум III “физика-медицине и экологии” Нижний Новгород, – 2012. материалы докладов – с.65.
4. Керимов, К.Т. Антиоксидантная терапия в офтальмологии / К.Т.Керимов, А.И.Джафаров, Н.К.Керимова [и др.] // – Баку: – 2011.
5. Миленьякая, Т.М. Ретинопатия у больных сахарным диабетом I типа // Сахарный диабет, – 2000. №1, – с.11-14.
6. Мошетова, Л.К. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии / Л.К.Мошетова, Г.Ш.Аржиматова, И.А.Строков [и др.] // Клин. офтальмол., – 2006. 7, №1.
7. Трахтенберг, Ю.А. Антиоксидантная терапия непролиферативной диабетической ретинопатии / Ю.А.Трахтенберг, А.С.Ахметов, Т.Ю.Демидова [и др.] // Врач, – 2006, №11, – с.15-18.
8. Черникова, Н.А. Антиоксидантная терапия в комплексном управлении сахарным диабетом / Н.А.Черникова, Б.С.Абаева, М.А.Прудникова [и др.] // Consilium Medicum, – 2010. 12, – р.12-18.
9. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей / М.И.Балаболкин, Е.М.Клебанова, В.М.Кремская // Медицина, – М.: – 2005. – с.512., – с.41-49.
10. Бикбов, М.М. Иммунокорректирующая роль перфторана в предоперационной подготовке больных с регматогенной отслойкой сетчатки / М.М.Бикбов, В.К.Суркова, Н.Е.Шевчук [и др.] // Вестн. офтальмол., – 2010. №5, – с.26-28.
11. Алексеев, И.Б. Результаты применения антиоксидантной терапии у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа / И.Б.Алексеев, И.В.Воробьева, Л.Т.Михалева [и др.] // Вестн. офтальмол., – 2013. №6, – с.66-71.
12. Elman, M.J. Randomized plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema / M.J.Elman, L.P.Aiello, R.W.Beck [et al.] // Ophthalmology, – 2010. 117(6), – p.1064-1077.
13. Gurel, Z. Retinal Oxidized N-acetylglucosamine protein modifications; implications for postnatal retinal vascularization and the pathogenesis of diabetic retinopathy / Z.Gurel, K.M.Sieg, K.D.Shallow [et al.] // Mol. Vis., – 2013. 19, – p.1047-1059.
14. Sasongko, M.B. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids / M.B.Sasongko, T.Y.Wong, T.T.Nguyen [et al.] // Diabet. Care, – 2011. 34, – p.474-479.
15. Yousef, H.A. In ansour Dyslipidemia and lipid peroxidation of Saudi type 2 diabetics with proliferative retinopathy / H.A.Yousef, B.S.Idebasi, F.H.Adelin Arou [et al.] // Saud. Med. J., – 2013. 34(6), – p.616-622.

16. Агаева, Р.Б. Особенности развития перекисного окисления липидов и нарушения функциональной активности тканей глаза при интравитреальном кровоизлиянии на фоне экспериментального диабета // Диссертация на соискание ученой степени кандидата мед.наук, – Тбилиси: – 1992.
17. Гаджиева, М.Н. Изучение особенностей коррекции перекисного окисления липидов тканей глаза антиоксидантами при экспериментальном внутриглазном кровоизлиянии // Дисс. ...канд.мед. наук, – 1993. – М.: – с.16.
18. Ильяс, М.А.С. Роль стероидных гормонов в регуляции функциональной активности сетчатки и зрительной коры при экспериментальном сахарном диабете // Дисс. ... канд. биол. наук, – Баку: – 1995.
19. Эфендиев, Н.М. Роль перекисного окисления липидов в структурно-функциональные нарушения стекловидного тела при экспериментальном внутриглазном кровоизлиянии // Дисс. ... док. мед. Наук, – М.: – 1992.
20. Looney, P. Роль изменения состава липопротеидов в нарушении их и выведения при экспериментальном диабете / P. Looney, D. Irwin, P.Briscol [et al.] // J. Biol. Chem., – 1985. 260(1), – p.428.

**Müəlliflərin iştirakı:**

Tədqiqatın anlayışı və dizaynı: Kərimova A.A., Kərimov K.T.

Materialın toplanması və işlənməsi: Kərimova A.A., Kərimova N.K.

Statistik məlumatların işlənməsi: Kərimova A.A., Kərimova N.K.

Mətnin yazılması: Kərimova A.A., Kərimova N.K.

Redaktə: Kərimova N.K.

**Müəlliflər münaqişələrin (maliyyə, şəxsi, peşəkar və digər maraqları) olmamasını təsdiqləyir****Korrespondensiya üçün:**

Kərimova Nigar Kərəm qızı, tibb üzrə fəlsəfə doktoru, Bakı Elmi-Tədqiqat Göz Xəstəlikləri klinikasının həkim-oftalmoloqu

E-mail: nigarkerimova1@gmail.com