

e-ISSN 2788-9807



**AZƏRBAYCAN TİBB  
UNİVERSİTETİNİN  
JURNALI**

Cild 6 nömrə 2 -2026  
volume 6 number 2 -2026

# AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİNİN JURNALI

Journal of  
Azerbaijan Medical University



SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ  
AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİ

# AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİNİN JURNALI



## BAŞ REDAKTOR

Professor Gəray Gəraybəyli

## BAŞ REDAKTORUN MÜAVİNİ

Professor Mələhət Sultan

Professor Rauf Bəylərov

## ELMİ REDAKTOR

Professor Eldar Qarayev

## REDAKSİYA KOLLEGIYASI

Akademik Əhliman Əmiraslanov

Professor Əziz Əliyev

Professor, AMEA müxbir üzvü

Nuru Bayramov

Professor Nazim Pənahov

Professor, ə.e.x. Lalə Allahverdiyeva

Professor, ə.e.x. Rafiq Məmməd həsənov

Professor Eldar Qasimov

Professor Ramiz Poluxov

Dosent Orxan İsayev

Professor, ə.e.x. İbadulla Ağayev

Professor Həqiqət Qədirova

Professor Məhbubə Vəliyeva

Professor Hicran Bağirova

Professor İsfəndiyar İsmayılov

Professor Aytən Məmmədbəyli

## REDAKSİYA ŞURASI

Professor Elçin Ağayev

Professor Vəsadət Əzizov

Professor Elmira Əliyeva

Professor Fərid Mahmudov

Professor Ağa Paşayev

Professor Tahir Süleymanov

Professor Ədalət Həsənov

Professor Nailə Sultanova

Dosent Fuad Rzayev

Professor Dmitriy O. Ivanov

(Rusiya Federasiyası)

Professor Olga A. Başkina

(Rusiya Federasiyası)

Professor Aydın Nuri (Türkiyə)

Dosent Dr. Teymur Nəsirov (ABŞ)

Professor Anake Kijjoa (Portuqaliya)

Rauf Şahbazov (ABŞ)

## Məsul katib:

dosent Sevinc Pənahova

## Redaksiya ünvanı:

Bakı şəh.,

Rəşid Behbudov küç. 55

## Dizayner:

Aliyə Abdullayeva

Jurnalın elektron versiyası

[atuj.az](http://atuj.az)

## MÜNDƏRİCAT

## CONTENTS

## İcmal Məqalə

**Aydınova P.R., Əliyev E.A., İ. Ethem Geçim., Əhmədov Ə.M., Musayeva Ş.M., Əzəmmədova A.B.**

Postoperativ anal və perianal yaraların gec epitelizasiyasına təsir edən sistemik və lokal risk faktorları: müasir ədəbiyyat icmalı və klinik baxış.

## Orijinal Məqalə

**Paşayeva S.A., Nəsirli İ.Ü., Əliyeva Ş.B., Əhmədov E.L., Rəsulov N.Ş., Quliyev F.Ə., Bədəlova K.K., Qarayev E.E.**

Azərbaycanda bitən *limonium caspium* bitkisindən alınmış flavonoidlərin *in vitro* antioksidant aktivliyinin və *in silico* bioloji aktivliyinin tədqiqi

**Ağayev R.M., Məmmədov Ə.Ə., Kazimov İ.L., Cəfərli R.E., Məmmədov Ə.S., Hacıbabayev S.S.**

Qaraciyərdən xaric öd yollarının yatrogen zədələnmələrinin müalicəsində hepp-couinaud yanaşmasının effektivliyi

**Xıdırov E.Ə., İsayev N.N.**

Çanağın normal və dar formalarında uşaqlığın və yumurtalıqların ölçülərinin yaş morfodinamikası

**Xəlilov Ş.C., Əzizov V.Ə., Muradova S.R., Şirəliyeva G.Ş., İbadova F.Ə., Hacıyeva S.Z., Qarıbova K.A., Şahmarova V.N.**

Azərbaycanda yaşayan st elevasiyasız miokard infarktı olmayan və koronar arteriyaların çoxdamarlı zədələnməsi olan xəstələrdə XIII (XIII) koagulyasiya faktorunun gen polimorfizmi

**Dadashova A.R., Məmmədova F.I., Vahabova G.R., Əzizova U.G.**

## Review Article

**5 Aydınova P.R., Aliyev E.A., İ. Ethem Geçim., Ahmadov A.M., Musayeva Sh.M., Azammadova A.B.**

Systemic and local risk factors affecting delayed epithelialization of postoperative anal and perianal wounds: a contemporary literature review and clinical perspective

## Original Reports

**19 Pashayeva S.A., Nasirli I.U., Aliyeva Sh.B., Ahmadov E.L., Rasulov N.Sh., Guliyev F.A., Badalova K.K., Garayev E.E.**

Investigation of *in vitro* antioxidant activity and *in silico* biological activity of flavonoids from *limonium caspium* growing in Azerbaijan

**33 Agaev R.M., Mamedov A.A., Kazimov I.L., Jafarli R.E., Mamedov A.S., Hajibabaev S.S.**

The effectiveness of the hepp-couinaud method in the treatment of iatrogenic extrahepatic bile ducts injuries

**48 Khidirov E.A., Isaev N.N.**

Age-related morphodynamics of the uterus and ovaries in normal and narrow pelvic forms

**60 Khalilov Sh.D., Azizov V.A., Muradova S.R., Shiraliyeva G.Sh., İbadova F.A., Gajiyeva S.Z., Qarıbova K.A., Shahmarova V.N.**

Gene polymorphism of coagulation factor XIII (XIII) in patients living in azerbaijan without non-st elevation myocardial infarction and with multivessel coronary artery disease

**69 Dadashova A.R., Mammadova F.I., Vahabova G.R., Azizova U.G.**

Zaqatala rayonu sakinlərində 2-ci tip şəkərli diabet zamanı mineral mübadiləsinin vəziyyəti

Status of mineral metabolism in type 2 diabetes patients among the population of Zagatala district

**Fərzullayev S.Y., Vəliyeva M.N., Süleymanov M.Y.**

Əczaçılıq məhsullarının dövriyyəsində müasir rəqəmsal izləmə sisteminin tətbiqi strategiyası

**76 Farzullayev S.Y., Valiyeva M.N., Suleymanov M.Y.**

Strategy for implementing a modern digital track & trace system in the circulation of pharmaceutical products

**Quliyev F.Ə., Bağırzadə Q.A., Quliyeva O.M., Məmmədova P.B.**

Bəzi ksantogenatların antioksidant təsirinin kinetikası və mexanizmi

**82 Guliyev F.A., Bagirzade G.A., Guliyeva O.M., Mammadova P.B.**

Kinetics and mechanism of the antioxidant action of some xanthogenates

**Hefzollesan Sahar, Məmmədov A., Musayeva H., Hefzollesan Sahra, Məmmədov R.**

Sümük regenerasiyasının gücləndirilməsi üçün bioaktiv molekullarla yüklənmiş 3d çap edilmiş xitozan/magneziyum dopinqli hidroksiapatit skafoldlarının bioloji qiymətləndirilməsi

**90 Hefzollesan Sahar, Musayeva H., Mammadov A., Hefzollesan Sahra, Mammadov R.**

In vitro assessment of bioactive molecule-loaded 3d-printed chitosan/magnesium-doped hydroxyapatite scaffolds for bone tissue regeneration

**A.F. Hümmətov, E.T. Məmmədova, T.M. Rzayev, N.M. Xıdırov, L.V. Lətifova**

Qalxanabənzər vəzinin düyünlü törəmələrinin diaqnostikasında TİRADS, kompression elastografiya və İİAB müayinələrinin birgə tətbiqinin nəticələri

**108 A.F. Hummatov, E.T. Mammadova, T.M. Rzayev, N.M. Khidirova, L.V. Latifova**

Results of the combined use of TİRADS, compression elastography, and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of nodular goiter

**Hüseynova İ.İ., Bəylərov R.O., Kərimova A.A., Namazova B.A., Vəliyeva K.T.**

Anadangəlmə ürək qüsurları nekrotik enterokolitin risk faktoru kimi

**117 Huseynova I.I., Baylarov R.O., Namazova B.A., Karimova A.A., Valiyeva K.T., Huseynova A.B., Amrahova F.B.**

Congenital heart defects as a risk factor of necrotizing enterocolitis

**Əzizova N. A.**

Kritik vəziyyətdə hospitalizasiya olunan körpələrdə anadangəlmə metabolik və endokrin pozğunluqlar

**122 Azizova N.A.**

Congenital metabolic and endocrine disorders in infants hospitalized in critical condition

# SYSTEMIC AND LOCAL RISK FACTORS AFFECTING DELAYED EPITHELIALIZATION OF POSTOPERATIVE ANAL AND PERIANAL WOUNDS: A CONTEMPORARY LITERATURE REVIEW AND CLINICAL PERSPECTIVE

Aydinova P.R.<sup>1</sup>, Aliyev E.A.<sup>1</sup>, İ. Ethem Geçim.<sup>2</sup>, Ahmadov A.M.<sup>1</sup>, Musayeva Sh.M.<sup>1</sup>, Azammadova A.B.<sup>1</sup>

**Abstract:** Background and Aim: Wound healing after proctological surgery in the anal and perianal region may be compromised due to the anatomical and functional characteristics of this area; microbiological contamination and defecation-related mechanical stress are key factors that delay local reparative processes. This review aims to systematize the systemic, local, and procedure-specific risk factors responsible for delayed epithelialization of postoperative anal and perianal wounds, to interpret the underlying pathophysiological mechanisms from a practical perspective, and to present a stepwise, evidence-based management approach. Methods: A narrative review of recent literature from PubMed, Scopus, and major international guidelines (ASCRS, ESCP, EWMA, WHO) was performed. Data regarding pathogenesis, risk factors, diagnostic criteria, and contemporary treatment strategies for non-healing perianal wounds were analyzed and synthesized. Results: Delayed epithelialization is a multifactorial process resulting from the synergistic effects of local factors (persistent bacterial burden, tissue hypoxia, mechanical stress, and moisture), systemic conditions (diabetes, malnutrition, anemia, immunosuppression, smoking), and procedure-related determinants (extent of tissue trauma, wound configuration, residual sphincter spasm). Perianal wounds frequently evolve toward a chronic wound phenotype, rendering standard local care insufficient. A substantial proportion of cases are linked to inadequate initial pathogenetic and differential diagnostics, particularly failure to exclude inflammatory bowel disease. Contemporary evidence supports a multimodal strategy combining optimization of the local wound environment, correction of systemic risk factors, and selective use of adjunctive technologies such as NPWT. Conclusions: Delayed epithelialization of anal and perianal wounds represents a dynamic and modifiable biological process rather than a static postoperative complication. Early identification of risk factors, pathogenetically oriented diagnostics, and stepwise, individualized management can significantly reduce postoperative morbidity, shorten healing time, and improve patient quality of life.

**Keywords:** anal wound, perianal wound, delayed healing, risk factors, NPWT, proctologic surgery.

**Introduction:** Wound healing after proctological surgery in the anal and perianal region is associated with specific challenges arising from the anatomical and

functional characteristics of this area. Constant microbiological contamination, repetitive mechanical microtrauma during defecation, the humid perianal



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

environment, and the dynamic activity of the sphincter complex can significantly alter the normal course of reparative processes [1–5]. Consequently, a proportion of postoperative wounds exhibit delayed epithelialization, prolonged exudation and pain, and in some cases the development of persistent sinus or fistulization and chronic wound defects [2,3,5,6]. Complex perineal wounds not only increase patient discomfort but are also associated with additional interventions, long-term dressing requirements, and increased utilization of healthcare resources [1,2,4]. Contemporary concepts emphasize that delayed epithelialization is not a “single-cause” phenomenon but rather a multifactorial process. Local microcirculatory disturbances, persistent bacterial burden and subclinical infection, tissue tension, and impaired progression of the granulation phase may act simultaneously with patient-related systemic factors such as metabolic disorders, poor nutritional status, and impaired immune response [3–5,7]. In this context, recent years have witnessed growing attention to the development of structured diagnostic and therapeutic algorithms for chronic postoperative wounds of the anal canal and perineum, the establishment of practical criteria for defining “non-healing wounds,” and the selection of targeted stages of intervention [3,4,9–11].

The literature identifies two principal pillars of management strategies: (1) systemic optimization and prevention of complications, including correction of risk factors, timely recognition of infection, and management of adverse events [3,4,8]; and (2) stage-adapted individualization of local therapy, encompassing the selection of dressings that maintain moisture balance, topical agents that stimulate granulation and reduce bacterial load, and, in selected cases, negative pressure wound therapy (NPWT) and other adjunctive modalities [3,4,9–11]. For example, randomized clinical data indicate that the addition of topical agents to standard care in infected wounds after anorectal surgery improves healing outcomes, thereby substantiating the concept of “adjuvant local therapy” in postoperative perianal wounds [11,12]. Conversely, in challenging clinical scenarios such as extensive perineal defects and persistent perineal sinus, management should not be limited to simple “dressing changes.” Contemporary reviews discuss the potential role of NPWT, hyperbaric oxygen therapy, flap reconstruction, and regenerative approaches in selected patient groups [3,4,9,13,14]. Furthermore, recent studies have separately evaluated the effects of active wound dressings on pain and exudation, as well as their potential to enhance healing efficiency [11,12,15]. In this narrative review, systemic, local, and procedure-specific risk factors contributing to delayed epithelialization of postoperative anal and perianal wounds are systematized; the pathophysiological mechanisms underlying impaired healing are interpreted from a practical perspective; and a stage-based management approach grounded in current evidence is presented.

---

**Yazışma üçün əlaqə:**

Aydinova P.R.<sup>1</sup>, Aliyev E.A.<sup>1</sup>, İ. Ethem Geçim<sup>2</sup>, Ahmadov A.M.<sup>1</sup>, Musayeva Sh.M.<sup>1</sup>, Azammadova A.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Azerbaijan Medical University, Department of Surgical Disease I

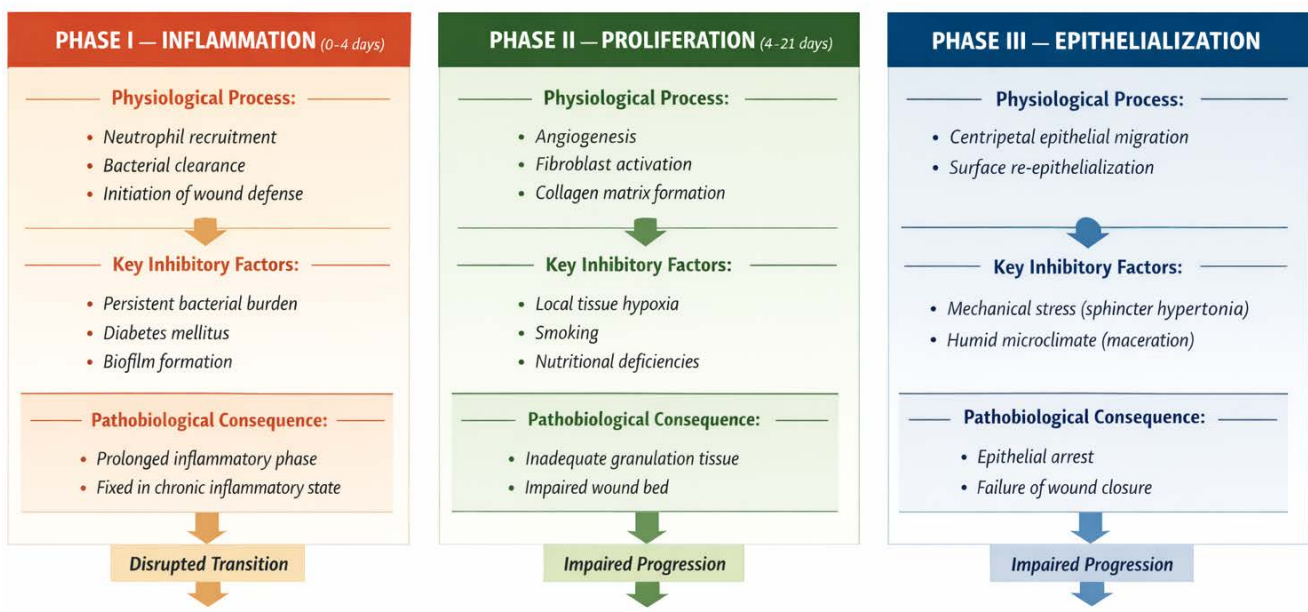
<sup>2</sup>Ankara University, Department of General Surgery

E-mail: paydinova@amu.edu.az

**Pathogenesis and Risk Factors of Delayed Epithelialization in Postoperative Anal and Perianal Wounds:** Delayed epithelialization of postoperative anal and perianal wounds is rarely attributable to a single mechanism; rather, it develops as a result of the complex interplay between local, systemic, and procedure-specific factors (Fig 1) [1–4,7,16]. Although normal wound healing

requires the sequential and balanced progression of the inflammatory, proliferative, and epithelialization phases, this orderly process is frequently disrupted in the perianal region [1,3,4]. Consequently, the determinants of delayed healing can be conventionally classified into three principal categories: local, systemic, and procedure-specific factors [2,4,7].

Pathophysiological trajectory of delayed epithelialization in perianal wounds



**Figure 1.** Schematic representation of the pathophysiological trajectory of delayed epithelialization in postoperative perianal wounds. Disruption of the normal transition from inflammation to proliferation and epithelialization by local, systemic, and mechanical factors redirects the wound toward a chronic, non-healing phenotype.

**Local Factors:** The anal and perianal region is regarded as one of the most anatomically and biologically complex areas in terms of wound healing [1–5]. In this zone, delayed epithelialization is determined not only by mechanical influences but also by the specific pathophysiological characteristics of the local tissue environment [3,5,17]. In the perianal area, the reparative potential of a wound is constrained by several parallel mechanisms, which promote prolongation of the inflammatory phase and facilitate the

development of a chronic wound phenotype [3–5,17]. One of the principal local determinants is the persistent microbiological burden. The anal canal and surrounding skin are in continuous contact with colonic flora, making bacterial colonization of an open wound surface virtually unavoidable [1–3,5,17]. This colonization not only increases the risk of infectious complications but also sustains prolonged activation of the inflammatory cascade. Continuous neutrophil recruitment and high

concentrations of proteolytic enzymes inhibit epithelial cell migration and fibroblast proliferation [3,5,17]. With prolonged colonization, the likelihood of biofilm formation increases, thereby reducing the effectiveness of both local antiseptics and systemic antibiotics and leading to “fixation” of the wound in the inflammatory phase [11,17].

**Local microcirculatory impairment and tissue hypoxia** constitute another key mechanism. Chronic anal fissure, prolonged sphincter spasm, and repeated surgical interventions induce structural alterations in the submucosal vascular network [1,3,5,18]. Postoperative edema, venous congestion, and increased interstitial pressure further compromise capillary perfusion [3–5]. In a hypoxic microenvironment, angiogenesis is attenuated, fibroblast metabolic activity declines, and the formation of the collagen matrix is delayed. As a result, the wound encounters difficulty transitioning into the proliferative phase and remains trapped in the inflammatory stage for a prolonged period [3–5,11].

Another fundamental mechanism disrupting epithelialization in the perianal region is mechanical tension and recurrent microtrauma. During defecation, traction forces generated at the wound margins mechanically interfere with the centripetal migration of epithelial cells from the periphery toward the center of the defect [1–4]. Newly formed, fragile granulation tissue is easily damaged, microscopic fissures reopen, and the reparative process is repeatedly “reset” to its initial stage [3,5]. This effect is particularly pronounced in patients with sphincter hypertonia; even after lateral internal sphincterotomy, the persistence of residual spasm may sustain mechanical stress and continue to impede healing [5,18].

In addition, the humid microclimate of the perianal region compromises the stability of the epithelial barrier. Persistent moisture and secretion lead to maceration of the skin, reduction of the protective function of the stratum corneum, and creation of a favorable environment for secondary microbial invasion. Under these conditions, the wound edges become fragile, cellular migration assumes an unstable pattern, and the continuity of epithelialization cannot be maintained [3,5,11,17].

Thus, the synergistic effects of microbiological contamination, perfusion deficits, mechanical stress, and a persistently moist environment fundamentally alter the biological behavior of perianal wounds, distancing them from the classical “acute wound” model and shifting them toward the pathophysiology of chronic wounds. This underscores that delayed epithelialization is not merely a consequence of “inadequate wound care” but reflects the unique local biology of the perianal region, thereby necessitating individualized therapeutic strategies tailored to this specific anatomical and physiological context.

**Systemic Factors:** Wound healing is not merely a local tissue response but a complex biological process reflecting the overall reparative capacity of the organism. Following surgical interventions in the anal and perianal region, epithelialization of the wound is closely associated with the patient’s general somatic condition, and disturbances at the systemic level may substantially diminish the effectiveness of local therapeutic measures [8,16].

Diabetes mellitus and metabolic dysfunction represent leading determinants of impaired wound healing. Diabetes-associated microangiopathy compromises tissue perfusion, resulting in reduced delivery of oxygen and nutrients at the

capillary level. Concurrently, diabetic neuropathy diminishes sensory perception in the perianal region, allowing microtrauma to go unnoticed and mechanical stress to persist. Under hyperglycemic conditions, the functional activity of neutrophils and macrophages is impaired, bacterial clearance is reduced, and the inflammatory phase is prolonged. The convergence of these mechanisms delays progression to the proliferative and epithelialization phases of wound repair [8].

Nutritional deficiency and hypoproteinemia undermine the biochemical foundations of the reparative process. Deficiencies of protein, zinc, iron, and vitamin C restrict fibroblast proliferation, collagen synthesis, and extracellular matrix remodeling. Reduced serum albumin levels disrupt interstitial fluid balance, promote tissue edema, and diminish the local bioavailability of therapeutic agents. Under these conditions, the proliferative potential of the wound is markedly impaired [8,10].

Anemia and systemic hypoxia restrict tissue oxygenation, thereby inhibiting the fundamental mechanisms of angiogenesis and cellular proliferation. Under conditions of oxygen deprivation, fibroblast metabolism is attenuated, collagen matrix formation becomes inadequate, and epithelial cell migration is delayed. When these effects are superimposed on the pre-existing local hypoxia of the perianal region, their clinical impact becomes particularly pronounced [16].

Immunosuppression and chronic inflammatory conditions—including autoimmune disorders and prolonged corticosteroid therapy—disrupt regenerative mechanisms at the cellular level. The transition of macrophages into the reparative phase is delayed, cytokine balance remains skewed toward a pro-inflammatory profile, and the wound becomes “fixed” in the inflammatory stage.

This mechanism is especially evident in perianal defects associated with inflammatory bowel disease, where impaired healing is frequently observed in clinical practice [16,19].

Cigarette smoking constitutes an independent risk factor for delayed healing in perianal wounds. Nicotine induces peripheral vasoconstriction, while carbon monoxide reduces the oxygen-carrying capacity of hemoglobin. As a consequence, tissue hypoxia is exacerbated, fibroblast functional activity declines, and the rate of epithelialization is diminished [10,19].

These systemic factors act synergistically with local mechanisms, altering the biological behavior of the wound and reclassifying it as a “high-risk wound.” In such patients, standard local wound care strategies are frequently insufficient, and effective management must also incorporate optimization at the systemic level.

**Procedure-Specific Factors:** The course of postoperative epithelialization is determined not only by the patient’s biological characteristics but also by the nature and technical features of the surgical intervention itself. The initial wound environment created during surgery defines the starting trajectory of the reparative process [1,2,4].

Procedures associated with extensive tissue defects—such as conventional hemorrhoidectomy, wide fistulotomy, and open drainage of perianal abscesses—produce wounds that “secondary intention healing”. These wounds are inherently characterized by a prolonged inflammatory phase and, under the influence of the perianal environment, demonstrate a greater propensity for chronicity. The presence of a large open tissue bed, continuous microbiological contamination, mechanical stress and microtrauma during

defecation, sphincter dynamics, and a persistently humid microclimate constitute the principal mechanisms underlying delayed epithelialization in such settings [1,2,4].

Excessive tissue trauma and suboptimal hemostasis contribute to deepening of local edema, elevation of interstitial pressure, and impairment of capillary perfusion. Under these conditions, a hypoxic microenvironment develops and transition to the proliferative phase is delayed. Simultaneously, hematomas and residual necrotic tissue serve as favorable substrates for bacterial colonization [2,4]. Interventions involving the sphincter apparatus exert a specific influence on epithelialization. Although the primary objective of lateral internal sphincterotomy is to relieve anal hypertonia, residual spasm or the predominance of fibrotic sphincter tissue may persist in certain patients, perpetuating mechanical tension. In this context, traction at the wound margins is maintained, epithelial cell migration is mechanically constrained, and the healing process is delayed. In addition, posterior internal sphincterotomy may be associated with the development of keyhole deformity, which can lead to persistent soiling, moisture imbalance, and impaired wound edge integrity. In such cases, altered local biomechanics and chronic contamination may further delay epithelialization and contribute to a non-healing wound phenotype [18].

The localization of the operation and wound configuration also play a critical role. Defects situated along the posterior midline are located in anatomically less well-perfused zones and therefore exhibit a lower propensity for epithelialization. Deep, narrow wounds with inadequate ventilation favor accumulation of exudate and formation of a persistently moist microenvironment, conditions that promote

biofilm development and prolongation of the inflammatory phase, ultimately fostering a chronic wound phenotype [1,4,17].

Thus, the extent of surgical intervention, degree of tissue trauma, wound configuration, and functional status of the sphincter apparatus represent the principal procedure-specific determinants shaping the trajectory of postoperative epithelialization. Accurate assessment of these factors enables early prediction of delayed healing risk and facilitates the development of individualized postoperative management strategies.

**Clinical Consequences of Delayed Epithelialization and Diagnostic Approach:** Delayed epithelialization of postoperative anal and perianal wounds represents not merely a local morphological issue but a clinical syndrome that directly affects the patient's quality of daily life, functional capacity, and psychological well-being. Persistent pain, burning and discomfort, continuous serous or purulent discharge, and fear and tension during defecation impair social adaptation and may reduce adherence to treatment. In clinical practice, such conditions frequently lead to repeated consultations, additional interventions, and, at times, unjustified antibiotic use.

Over time, a non-healing wound may give rise to the following complications:

- formation of a chronic inflammatory focus,
- persistence of a perianal sinus or secondary fistulization,
- fibrosis and excessive scar tissue formation,
- in rare cases, keloid-type scar changes,
- chronification of pain syndrome and defecatory dysfunction.

From this perspective, early recognition of delayed epithelialization and accurate differential diagnosis are of critical clinical importance [1,2,4].

**Clinical Criteria:** In practical terms, a postoperative wound may be considered “delayed-healing” under the following conditions:

- failure to achieve complete epithelialization more than six weeks after surgery;
- poor development or a “pale” appearance of granulation tissue on the wound surface;
- persistent serous or mild purulent discharge;
- ongoing pain and burning during defecation;
- fibrosis and reduced elasticity at the wound margins.

Although these features do not, in isolation, prove the presence of infection, they indicate deviation from the normal reparative stages and necessitate further evaluation [3,4].

**Differential Approach:** Delayed epithelialization must be distinguished from the following clinical conditions:

- residual or newly formed anal fissure,
- subclinical abscess or microinfection,
- persistent sinus tract,
- early fistula formation,
- secondary wound changes associated with allergic or contact dermatitis.

This differentiation is fundamental for selecting the appropriate therapeutic strategy, as management differs substantially between simple delayed healing and structural pathology [2,4].

**Diagnostic Algorithm:**The diagnostic approach should be stepwise and goal-oriented:

- Clinical inspection and palpation
- size, depth, and condition of wound margins;
- characteristics of granulation tissue;
- type and amount of exudate;

- signs of maceration and dermatitis in the perianal skin [18,19].

## 2. Assessment of sphincter tone

- persistent hypertonia may represent the principal source of mechanical stress;
- residual spasm should be considered even after LIS [18].
- in selected cases, functional assessment may be complemented by anorectal manometry[19] .

## 3. Instrumental evaluation (in selected cases)

- endoanal ultrasound in suspected microabscess, sinus, or early fistula;
- magnetic resonance imaging in extensive and complex perineal defects [19].
- anorectal manometry in selected cases to assess sphincter function, particularly in patients with persistent hypertonia or suspected functional abnormalities contributing to delayed healing [18].

## 4. Laboratory assessment

- hemoglobin, glucose, C-reactive protein;
- albumin and total protein levels;
- microbiological analysis of wound discharge when infection is suspected [3,8–11,16].

This algorithm enables differentiation between simple reparative delay and pathology associated with structural disease, thereby facilitating rational planning of subsequent therapeutic stages.

### **Common Diagnostic Errors in Clinical Practice and Their Association with Delayed Epithelialization:**

One of the principal causes of delayed healing of postoperative anal and perianal wounds is not the surgical technique itself, but rather inadequate diagnostic assessment at the initial stage. In routine clinical practice, anal fissures and perianal fistulas are often regarded as isolated local pathologies, while the pathogenic nature of the process is relegated to secondary importance. This approach prevents timely identification of the underlying etiological factor—most notably inflammatory bowel disease—in a subset of patients [18,19].

One of the most frequent errors is the failure to routinely consider colonoscopy in patients presenting with anal fissures or fistulas. However, in the following clinical scenarios, this examination is not merely desirable but pathogenetically essential:

- atypically located anal fissures in young patients,
- multiple or complex perianal fistulas,
- recurrent abscess formation,
- disproportionate pain and prolonged discharge,
- presence of systemic features (weight loss, chronic diarrhea, subfebrile temperature).

This constellation of findings may be characteristic of the perianal manifestation of Crohn's disease. When surgical intervention in such patients is performed solely as a mechanical solution and the underlying disease is not addressed, the biological behavior of the wound changes: inflammation persists, granulation remains inadequate, and epithelialization is delayed. Consequently, even a technically correct operation may culminate in a non-healing wound [19]. Pathogenetic and differential diagnostic approaches constitute a cornerstone of modern management of anal and perianal

pathology. Anal fissures and fistulas should not be regarded merely as morphological defects but, in certain cases, as local manifestations of systemic disease.

Accordingly, in patients at risk:

- performance of colonoscopy,
- macroscopic and microscopic evaluation of the intestinal mucosa,
- exclusion of Crohn's disease, ulcerative colitis, and other inflammatory conditions

play a critical role in preventing postoperative complications, particularly delayed epithelialization [18,19].

Thus, a proportion of non-healing perianal wounds arise not from deficiencies in surgical technique, but from failure to appropriately assess the pathogenic nature of the disease at an early stage. Contemporary proctological practice requires that anal and perianal pathologies be approached not solely as local anatomical problems, but as potential indicators of systemic disease. Implementation of this principle may substantially reduce the incidence of delayed wound healing, as well as recurrence and chronicity.

### **Contemporary Treatment Strategies and Stepwise Management:**

Cases of delayed epithelialization following anal and perianal surgery cannot be managed within the framework of a passive "wait-and-heel" approach. In such situations, therapeutic strategy must be aligned with the wound's pathobiology and structured in a stepwise, individualized manner. The primary objectives are to interrupt the inflammatory phase, stimulate transition to the reparative stage, and prevent transformation of the wound into a "chronic wound phenotype." Contemporary management is based on three fundamental pillars:

1. optimization of the local wound environment,
2. correction of systemic factors,

3. application of invasive or technological interventions in selected cases [3,4].

**Local Treatment and Optimization of the Wound Environment:** In perianal wounds, the principal therapeutic goal is to reduce inflammatory burden, normalize moisture balance, and create a microenvironment favorable for epithelial cell migration [3,9–11].

**Principle of Controlled Moisture Balance:** Modern wound care has abandoned the concept of “complete drying.” Maintenance of optimal moisture accelerates epithelial cell migration, facilitates separation of necrotic tissue, and reduces pain. Although preserving this balance in the perianal region is challenging, it is achievable through appropriate local measures [11,15].

**Daily Hygiene and Reduction of Mechanical Stress:** Warm sitz baths, gentle cleansing, and elimination of irritative factors (hard stools, excessive friction) attenuate the local inflammatory response [10,16]. Softening of defecation reduces repetitive microtrauma at the wound margins and ensures continuity of the healing process [3,18].

**Topical Agents:** Stage-adapted local therapies may direct reparative processes:

- short courses of antimicrobial gels or ointments in the presence of increased bacterial load [12,22],
- vasodilatory topical preparations to alleviate pain and tension associated with sphincter hypertonia [18],
- regenerative agents that stimulate granulation and support epithelialization [3,11].

In patients with a tendency toward keloid or hypertrophic scarring, application of silicone-based gels to the perianal skin after completion of epithelialization may help prevent pathological scar thickening [10,11].

**Correction of Systemic Factors:** When a non-healing wound is regarded solely as a local problem, treatment is often ineffective. Therefore, in every patient, reparative capacity at the systemic level should be assessed and optimized whenever possible:

- control of hyperglycemia [8],
- restoration of albumin and total protein levels [8],
- correction of anemia,
- consideration of immunosuppressive conditions,
- smoking cessation.

These interventions are as important as measures applied directly to the wound, and their absence may markedly reduce the effectiveness of local therapy [3,4].

**Technological and Invasive Approaches in Selected Cases:** In situations where epithelialization does not progress despite standard local and systemic measures, particularly in the presence of exudative and extensive defects, additional modalities should be considered.

**Negative-Pressure Wound Therapy (NPWT):** Especially in deep, exudative, or extensive perineal wounds, low-pressure systems reduce edema, improve microcirculation, and accelerate granulation tissue formation. NPWT may alter the “biological behavior” of the wound, facilitating transition into the proliferative phase [9,13,14,20,21].

**Minimal Surgical Revision:** In the presence of residual necrotic tissue, persistent sinus tracts, or microabscesses, local debridement and drainage may be necessary to restore reparative processes [3,4].

**Exclusion and Elimination of Structural Pathology:** If delayed healing is associated with recurrent fissure, residual sphincter spasm, early fistula formation, or underlying systemic disease, limitation to wound care

alone is inappropriate. In such cases, elimination of the primary pathogenetic factor (e.g., additional sphincter relaxation, specific treatment of inflammatory bowel disease) is decisive [18,19].

Thus, contemporary management conceptualizes delayed epithelialization not as a static condition but as a dynamic biological process. Optimization of the local environment, correction of systemic factors, and, in selected cases, implementation of technological interventions enable modification of the wound's reparative trajectory and prevention of chronicity.

**Discussion:** The principal findings of this review indicate that delayed epithelialization of postoperative anal and perianal wounds is not merely a "wound problem," but rather a complex pathobiological process determined by the specific characteristics of the local tissue environment, the patient's systemic condition, and the adequacy of the initial diagnostic approach. Data presented in the literature consistently confirm the multifactorial nature of this phenomenon and emphasize that, in contrast to other surgical sites, the perianal region carries a distinct risk profile [1–4,7].

Many authors identify persistent microbiological contamination, continuous mechanical stress, and local perfusion disturbances as the primary determinants of wound chronicity in the perianal region [1–3,17]. These mechanisms prolong the inflammatory phase within the classical wound-healing model and delay transition to the proliferative stage. However, analysis of the literature demonstrates that these local factors frequently act synergistically with systemic disturbances—such as metabolic dysfunction, hypoproteinemia, anemia, and impaired immune response—thereby altering the biological behavior of

the wound and rendering standard local care strategies insufficient [3,8,17].

In this context, a particularly important observation is that a substantial proportion of non-healing wounds arise not from technical surgical errors, but from incomplete pathogenetic and differential diagnostic evaluation at the initial stage. Considering anal fissures and perianal fistulas solely as local mechanical problems, especially in patients at risk, and failing to perform colonoscopy or exclude inflammatory bowel disease in a timely manner may subsequently result in delayed epithelialization, recurrence, and chronicity. The literature repeatedly underscores that when perianal Crohn's disease is managed as "ordinary anal pathology," surgical interventions are biologically predisposed to failure. This highlights that management of perianal wounds cannot be confined to a purely local anatomical approach [9,10].

Contemporary sources advocate for stepwise, pathogenetically grounded therapeutic strategies. Maintenance of an optimal wound microenvironment—specifically, controlled moisture of the wound surface—together with reduction of inflammatory burden and stimulation of epithelial cell migration, is regarded as a core principle [11,15]. At the same time, sustained efficacy of local interventions is unlikely without timely identification and correction of systemic risk factors [3,4,8]. In selected cases, implementation of technological approaches such as negative-pressure wound therapy and minimal surgical revision may alter the biological trajectory of the wound and redirect it toward the proliferative phase [9,13,14,20,21]. Synthesis of these approaches within the literature demonstrates that delayed epithelialization is not a static condition but a modifiable biological process. In clinical practice, it should be viewed not merely as "prolonged

healing,” but as the establishment of a pathological trajectory. Integrated application of local care, systemic optimization, and an appropriate diagnostic framework may exert a tangible impact on reducing postoperative complications [1–4,13–18,21,22].

Collectively, these findings indicate that the key to preventing delayed wound healing after proctological surgery lies not solely in technical surgical excellence, but in the formation of pathogenetic clinical thinking. Approaching anal and perianal pathology as a potential local manifestation of systemic disease, integrating modern principles of wound biology into daily practice, and targeting risk factors at an early stage may substantially reduce the incidence of delayed epithelialization.

**Conclusion:** Delayed epithelialization of postoperative anal and perianal wounds should not be regarded merely as a local surgical problem, but rather as a complex and modifiable biological process determined by the characteristics of the local tissue environment, the patient’s systemic condition, and the adequacy of the initial diagnostic approach. Analysis of the literature demonstrates that a substantial proportion of non-healing perianal wounds arise not from technical deficiencies, but from failure to correctly assess the pathogenetic nature of the disease at an early stage. Considering anal fissures and fistulas solely as mechanical local problems, omitting colonoscopy in patients at risk, and failing to exclude inflammatory bowel disease may ultimately result in delayed healing, recurrence, and chronicity.

Contemporary concepts view delayed epithelialization not as a static condition, but as a dynamic and potentially reversible biological process. Effective management should be based on three core principles:

1. optimization of the local wound environment and maintenance of controlled moisture at the wound surface;
2. timely identification and correction of systemic risk factors;
3. application of negative-pressure wound therapy and other supportive technologies in selected cases.

Thus, implementation of pathogenetic and differential diagnostic approaches to anal and perianal pathology—particularly timely exclusion of inflammatory bowel disease—plays a decisive role in preventing delayed wound healing. Integration of these principles into routine proctological practice may substantially reduce postoperative complications, shorten healing time, and improve patients’ quality of life.

## REFERENCES

1. Zwart WH, Nelemans PJ, van der Valk MJ, Adamina M, Ris F, Denost Q. Perineal wound complications after total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Clinical outcomes and risk factors. *BJS Open*. 2025;9(1):zraf043. doi:10.1093/bjsopen/zraf043.
2. Chang CC, Lan YT, Jiang JK, Chang SC, Yang SH, Lin CC, Chen WS. Risk factors for delayed perineal wound healing and its impact on prolonged hospital stay after abdominoperineal resection. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(1):226. doi:10.1186/s12957-019-1751-9.
3. Nicolais LM, Gantt G. Nonhealing perineal wounds: Current strategies and emerging therapies. *Surgical Clinics of North America*. 2025;105(2):285-302. doi:10.1016/j.suc.2025.04.009.
4. Mori GA, et al. Management of perineal wounds following pelvic surgery: Optimization of risk factors and strategies for wound failure. *European*

- Journal of Surgical Oncology. 2022;48(5):1120-1134. doi:10.1055/s-0042-1749572.
5. Sharma RK, Parashar A. The management of perineal wounds. *Indian Journal of Plastic Surgery.* 2012;45(2):352-363. doi:10.4103/0970-0358.101318.
  6. Berghog J, Smith R, Lee W, Jones D. Long-term perineal wound healing and re-operation rates after anorectal surgery: A 10-year follow-up. *Journal of Colorectal Surgery.* 2025;14(2):145-158. doi:10.1097/JCS.0000000000000412.
  7. Mei Z, Du P, Han Y, Qu Y, Tang H, Li Y, Gao H, Wang Q, Zheng D. Risk factors for delayed wound healing after anal fistula surgery: Protocol of a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2025;20(3):e0329030. doi:10.1371/journal.pone.0329030.
  8. Hwang SH, et al. Impact of nutritional status and systemic inflammation on perineal wound healing after proctectomy. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2024;15(3):880-892. doi:10.1002/jcsm.13254.
  9. Cochrane Wounds Group. Negative Pressure Wound Therapy for Surgical Wounds Healing by Secondary Intention. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021;6:CD009261. doi:10.1002/14651858.CD009261.
  10. European Wound Management Association (EWMA). Management of Chronic Wounds: A Multidisciplinary Approach. *EWMA Journal.* 2022;22(2):1-92. [Guideline Document].
  11. Vermeulen H, Ubbink DT, Goossens A, de Vos R, Legemate DA. Dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2024 (Updated);4:CD003554. doi:10.1002/14651858.CD003554.pub6
  12. Qie G, Wan M, Cui M, Zhang Y, Li Q, Li J, et al. Effect of active wound dressing on postoperative pain and wound healing in patients undergoing anorectal surgery. *BMC Gastroenterology.* 2025;25(1):320. doi:10.1186/s12876-025-03922-y.
  13. Altomare M, et al. Negative-pressure wound therapy for complex and infected perineal wounds: current evidence and mechanisms. *Journal of Personalized Medicine.* 2022;12(10):1695. doi:10.3390/jpm12101695.
  14. Litchinko A, Ris F, Noiret B, Adamina M, Denost Q. Evaluating negative-pressure wound therapy after abdominoperineal resection: A systematic review. *Techniques in Coloproctology.* 2025;29(1):168. doi:10.1007/s10151-025-03212-5.
  15. Dumville JC, et al. Investigating wound packing practices for post-surgical wounds: Evidence and outcomes. *British Journal of Surgery.* 2025;112(3):412-425. doi:10.1093/bjs/znab214.
  16. World Health Organization. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. WHO Press. 2023. [ISBN 978-92-4-007421-3].
  17. Liu Y, et al. Biofilm and chronic wound healing mechanisms: Implications for surgical site management. *International Wound Journal.* 2024;21(4):e14820. doi:10.1111/iwj.14820.
  18. Steele SR, Madoff RD, Paquette IM, Johnson EK, Buie WD, Rafferty JL. The ASCRS Clinical Practice Guidelines for the Management of Anal Fissures. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2022;65(1):1-14. doi:10.1097/DCR.0000000000002271.

19. European Society of Coloproctology (ESCP). Guidelines for the Management of Perianal Crohn's Disease. *Colorectal Disease*. 2023;25(Suppl 1):3-45. doi:10.1111/codi.16119.
20. Kaneko T, Yamamoto S, Watanabe M, et al. Incisional negative pressure wound therapy decreases perineal surgical site infections. *International Wound Journal*. 2021;18(6):1695-1703. doi:10.1111/iwj.13499.
21. Rather AA, et al. Closed incisional negative-pressure wound therapy reduces perineal wound complications. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2023;66(2):245-256. doi:10.1097/DCR.0000000000002522.

## POSTOPERATİV ANAL VƏ PERİANAL YARALARIN GEC EPİTELİZASİYASINA TƏSİR EDƏN SİSTEMİK VƏ LOKAL RİSK FAKTORLARI: MÜASİR ƏDƏBİYYAT İCMALI VƏ KLİNİK BAXIŞ.

Aydinova P.R.<sup>1</sup>, Əliyev E.A.<sup>1</sup>, İ. Ethem Geçim<sup>2</sup>, Əhmədov Ə.M.<sup>1</sup>, Musayeva Ş.M.<sup>1</sup>, Əzəmmədova A.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Azərbaycan Tibb Universitetinin I-cərrahi xəstəliklər kafedrası

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**Xülasə.** Arxa plan və məqsəd: Anal və perianal nahiyədə aparılan proktoloji əməliyyatlardan sonra yaranın sağalması bu bölgənin anatomik-funksional xüsusiyyətlərinə görə çətinləşə bilər; mikrobioloji kontaminasiya və defekasiya ilə bağlı mexaniki stres lokal reparativ prosesləri ləngidən əsas amillərdəndir. Bu icmalın məqsədi postoperativ anal və perianal yaralarda gec epitelizasiyaya səbəb olan sistemik, lokal və prosedura-spesifik risk faktorlarını sistemləşdirmək, patofizioloji mexanizmləri praktik baxımdan şərh etmək və sübutlara əsaslanan mərhələli idarəetmə yanaşmasını təqdim etməkdir. Metodlar: PubMed, Scopus və əsas beynəlxalq bələdçi sənədlər (ASCRS, ESCP, EWMA, WHO) üzrə son illərin ədəbiyyatı təhlil edilmiş, gec sağalan perianal yaraların patogenezi, risk faktorları, diaqnostik meyarları və müasir müalicə strategiyaları sistemləşdirilmişdir. Nəticələr: Ədəbiyyatın təhlili göstərir ki, gec epitelizasiya multifaktorial prosesdir və lokal (mikrobioloji yük, hipoksiya, mexaniki stres, rütubət), sistemik (diabet, qidalanma çatışmazlığı, anemiya, immunosupressiya, siqaret) və prosedura-spesifik amillərin sinergetik təsiri nəticəsində formalaşır. Perianal yaralar tez-tez xroniki yara fenotipinə keçir və standart lokal baxım qeyri-kafi olur. Əhəmiyyətli hissə ilkin mərhələdə patogenetik və differensial diaqnostikanın natamam aparılması, xüsusilə iltihabi bağırsaq xəstəliklərinin vaxtında istisna edilməməsi ilə əlaqəlidir. Müasir yanaşma lokal mühitin optimallaşdırılmasını, sistem faktorların korreksiyasını və seçilmiş hallarda NPWT kimi texnoloji metodların tətbiqini tövsiyə edir. Yekun: Gec epitelizasiya statik vəziyyət deyil, dəyişdirilə bilən bioloji prosesdir. Patogenetik düşüncə tərzinin tətbiqi, risk faktorlarının erkən identifikasiyası və mərhələli idarəetmə strategiyası postoperativ ağırlaşmaları azalda, sağalma müddətini qısalda və xəstələrin həyat keyfiyyətini yüksəldə bilər.

**Açar sözlər:** anal yara, perianal yara, gec epitelizasiya, risk faktorları, NPWT, proktoloji cərrahiyyə.

## СИСТЕМНЫЕ И МЕСТНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОЗДНЮЮ ЭПИТЕЛИЗАЦИЮ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ АНАЛЬНЫХ И ПЕРИАНАЛЬНЫХ РАН: ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.

Айдинова П.Р.<sup>1</sup>, Алиев Е.А.<sup>1</sup>, И. Этем Гечим<sup>2</sup>, Ахмадов А.М.<sup>1</sup>, Мусаева Ш.М.<sup>1</sup>, Азаммадова А.Б.<sup>1</sup>

*1 Азербайджанский медицинский университет, Кафедра хирургических болезней*

*2 Анкарский университет, кафедра общей хирургии*

**Резюме.** Актуальность и цель: Заживление ран после проктологических операций в анальной и перианальной области может быть затруднено в силу анатомо-функциональных особенностей данной зоны; микробиологическая контаминация и механический стресс, связанный с дефекацией, являются ключевыми факторами, замедляющими локальные репаративные процессы. Целью данного обзора является систематизация системных, локальных и процедурно-специфических факторов риска, приводящих к замедленной эпителизации послеоперационных анальных и перианальных ран, практическое толкование патофизиологических механизмов и представление поэтапного, основанного на доказательствах подхода к их ведению. Методы: Проведен обзор современной литературы (PubMed, Scopus) и международных рекомендаций (ASCRS, ESCP, EWMA, BO3). Проанализированы данные о патогенезе, факторах риска, диагностических критериях и современных методах лечения хронических перианальных ран. Результаты: Замедленная эпителизация является многофакторным процессом, формирующимся под воздействием локальных факторов (бактериальная нагрузка, гипоксия тканей, механическое напряжение, влажность), системных состояний (сахарный диабет, недостаточность питания, анемия, иммуносупрессия, курение) и особенностей хирургического вмешательства. Перианальные раны часто приобретают фенотип хронической раны, при котором стандартный местный уход оказывается недостаточным. Значительная часть случаев связана с недостаточной первичной патогенетической и дифференциальной диагностикой, особенно с несвоевременным исключением воспалительных заболеваний кишечника. Современные данные подтверждают необходимость комбинированной стратегии: оптимизации местной раневой среды, коррекции системных факторов и селективного применения технологий, таких как вакуум-терапия. Заключение: Замедленное заживление анальных и перианальных ран – это динамический и потенциально управляемый биологический процесс. Ранняя идентификация факторов риска, патогенетически ориентированная диагностика и поэтапное индивидуализированное лечение позволяют снизить частоту послеоперационных осложнений, сократить сроки заживления и улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** анальная рана, перианальная рана, замедленное заживление, факторы риска, вакуум-терапия, проктологическая хирургия.

## INVESTIGATION OF *IN VITRO* ANTIOXIDANT ACTIVITY AND *IN SILICO* BIOLOGICAL ACTIVITY OF FLAVONOIDS FROM *LIMONIUM CASPIUM* GROWING IN AZERBAIJAN

Pashayeva S.A.<sup>1\*</sup>, Nasirli I.U.<sup>1</sup>, Aliyeva Sh.B.<sup>1</sup>, Ahmadov E.L.<sup>1</sup>, Rasulov N.Sh.<sup>1</sup>, Guliyev F.A.<sup>1</sup>, Badalova K.K.<sup>1</sup>, Garayev E.E.<sup>2</sup>

### Abstract

The antioxidant properties of the flavonoids myricetin (M1), myricitrin (M2) and myricetin-3'-O-sulfate (M3), isolated from the roots of *Limonium caspium* (Willd.) P.Fourn (Plumbaginaceae) native to the flora of Azerbaijan were comparatively assessed in vitro, while their biological activity assessed in silico (PASS Online, SwissADME, SwissTarget and ADMETlab 3.0). In addition, ligand–macromolecule interactions were investigated through molecular docking analysis. The antioxidant activity of the compounds was determined using the DPPH radical scavenging assay, and the IC<sub>50</sub> values (µg/mL) were calculated as follows: M1 (7.81), M2 (6.34), and M3 (6.20). In silico predictions indicated that M1 exhibits pronounced antitumor activity (92.4%), whereas M2 (99.0%) and M3 (99.1%) demonstrated strong hemostatic potential.

Molecular docking studies were performed using AutoDock Vina 4.2 software. Compound M3 was selected as the ligand, and xanthine dehydrogenase was chosen as the target protein. The M3 molecule was found to interact with the active site of xanthine dehydrogenase through multiple interaction mechanisms. The overall interaction profile indicates strong and specific binding of M3 to the enzyme, suggesting its potential role as a bioactive inhibitor.

**Keywords:** *Limonium caspium* (Willd.) P. Fourn., myricetin, myricitrin, myricetin-3'-O-sulfate, antioxidant activity, in silico, molecular docking, in vitro

## EXPERIMENTAL SECTION

### INTRODUCTION

Plants of the genus *Limonium* are rich in biologically active phenolic compounds,

and the species *Limonium caspium* (Willd.) P. Fourn. (*Plumbaginaceae*) has widely grown in the flora of Azerbaijan [1].

Antioxidants are compounds capable of neutralizing the harmful effects of free radicals and protecting cells from oxidative stress. Free radicals can damage cellular membranes, DNA, and proteins, thereby contributing to the development of cancer, cardiovascular diseases, neurodegenerative disorders, and other chronic pathologies. Phenolic compounds

#### Yazışma üçün əlaqə:

Pashayeva S.A.<sup>1\*</sup>, Nasirli I.U.<sup>1</sup>, Aliyeva Sh.B.<sup>1</sup>, Ahmadov E.L.<sup>1</sup>, Rasulov N.Sh.<sup>1</sup>, Guliyev F.A.<sup>1</sup>, Badalova K.K.<sup>1</sup>, Garayev E.E.<sup>2</sup>  
\*Azerbaijan Medical University, Department of pharmaceutical toxicology and chemistry, Baku, Azerbaijan \*E-mail: sarapasayeva@gmail.com

<sup>2</sup>Aix-Marseille Univ., CNRS 7263, IRD 237, Avignon Univ. IMBE, 27 bd Jean Moulin, Service, Pharmacognosy-Ethnopharmacology, Faculty of Pharmacy, 13385 Marseille, France; E-mail: elnur.garayev@univ-amu.fr



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

of plant origin, particularly flavonoids usually considered potent natural antioxidants. They exert their antioxidant effects both by scavenging free radicals through hydroxyl groups and by chelating metal ions. The antioxidant activity of flavonoids is commonly assessed *in vitro* using DPPH, ABTS, FRAP, and CUPRAC assays. Numerous studies have demonstrated that flavonoids isolated from *L. caspium* (Willd.) P. Fourn. exhibit pronounced antioxidant properties, highlighting their potential medical and pharmacological relevance [2].

*In silico* studies encompass the analysis of biological processes and molecular interactions through computer-based modeling and bioinformatics tools.

The aim of the present study is to investigate the antioxidant properties of flavonoids *in vitro*, as well as to perform a comparative *in silico* assessment of their biological activity, physicochemical properties, solubility, bioavailability, and pharmacokinetic parameters, along with molecular docking analysis of myricetin (**M1**), myricitrin (**M2**), and myricetin-3'-O-sulfate (**M3**) isolated from *L. caspium*.

## MATERIALS AND METHODS

### *In vitro* determination of antioxidant activity

The DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) assay was performed according to the method described by Blois et al. and adapted for a 96-well microplate format [3]. This method assesses the effect of antioxidant-active compounds on the DPPH radical solution. The unpaired electron of DPPH accepts a hydrogen atom from the tested compound, resulting in the formation of the corresponding hydrazine. The antioxidant activity index,  $IC_{50}$ , represents the concentration of a compound required to inhibit 50% of DPPH radical absorbance

at a wavelength of 517 nm; lower  $IC_{50}$  values indicate stronger antioxidant activity. Compounds **M1**, **M2**, and **M3** were initially dissolved in methanol, and serial dilutions at different concentrations (1–20  $\mu\text{g/mL}$ ) were prepared to determine optimized  $IC_{50}$  values.

Gallic acid (Sigma Aldrich, batch SLCN 0435) was used as a positive control, dissolved in methanol and six analytical solutions were prepared within the concentration range of 0.5–5.0  $\mu\text{g/mL}$ .

A fresh DPPH solution at a concentration of 0.060 mg/mL was prepared daily by dissolving 6 mg of DPPH (Sigma Aldrich, D9132-5G, batch 0000187174) in 100 mL of methanol and allowing the solution to keep in the dark at room temperature for 1–3 hours before the analysis.

The DPPH assay was carried out in a 96-well microplate. The first row served as a blank row and contained methanol only, while the second row represented the negative control containing methanol and the DPPH reagent. In the subsequent rows, analytical solutions of each sample were added in triplicate, along with an additional row containing only the sample solution without DPPH.

The composition of each well was as follows:

**Blank wells:** 250 $\mu\text{L}$  methanol (MeOH)

**Negative control wells:** 50  $\mu\text{L}$  MeOH + 200 $\mu\text{L}$  DPPH solution in MeOH

**Sample or positive control wells:** 50 $\mu\text{L}$  sample or positive control + 200  $\mu\text{L}$  DPPH solution.

**Sample blank wells:** 50 $\mu\text{L}$  sample + 200  $\mu\text{L}$  MeOH

The 96-well microplate was covered with a lid and incubated in a spectrophotometer (Agilent BioTek Epoch, USA) for 1 hour. Absorbance measurements were recorded at 517 nm. Antioxidant activity and  $IC_{50}$

values (defined, as the concentration required inhibiting 50% of DPPH radicals) were calculated using established equations [4].

### ***In silico* assessment of biological activity.**

For the comparative *in silico* assessment of the biological activity of flavonoids **M1**, **M2**, and **M3**, the PASS Online, SwissADME, SwissTargetPrediction, and ADMETlab 3.0 platforms were employed. Molecular docking simulations of ligand–macromolecule interactions were conducted using AutoDock 4.2.

Compound **M3** was selected as the ligand, while xanthine dehydrogenase was chosen as the target macromolecule. The crystal structures of the target proteins were retrieved from the Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>; PDB IDs: 1BML, 1JRO). The PDB format of the ligand (compound **M3**) was generated using MarvinSketch software (<https://chemaxon.com/marvin>).

Protein preparation: the downloaded crystal structure of xanthine dehydrogenase was prepared prior to molecular docking simulations. Initially, all non-essential molecules, including co-crystallized ligands, solvent molecules, and water

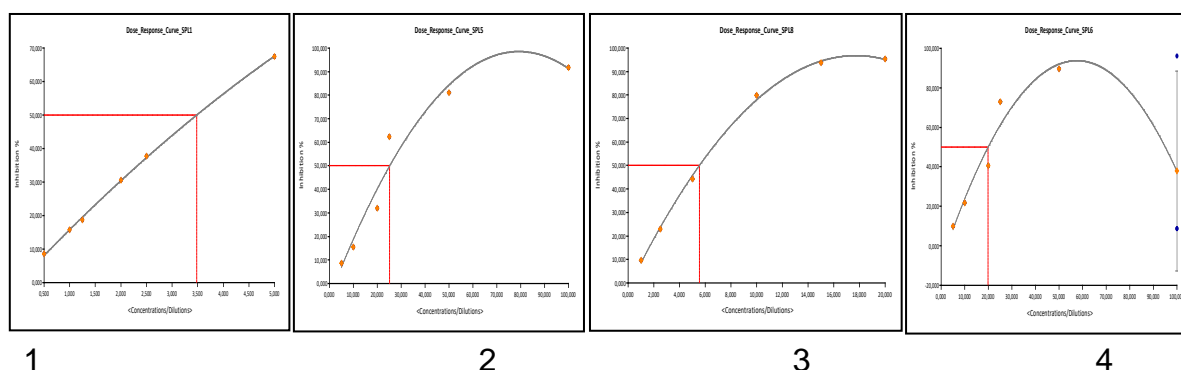
residues, were removed using Discovery Studio Visualizer software (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>). Subsequently, the cleaned protein structures were processed in AutoDock Tools version 1.4.5. During this step, polar hydrogen atoms were added to the protein structures, and Kollman partial charges were assigned to all atoms to ensure accurate representation of electrostatic interactions. The prepared protein structures were then saved in PDBQT format, which is required for molecular docking calculations, and were used as receptor models in subsequent docking studies.

Grid box parameters were set to dimensions of 80 × 80 × 80 Å. Molecular docking simulations were performed using AutoDock 4.2 via the command-line interface [5].

## **RESULTS AND DISCUSSION.**

### ***In vitro* antioxidant activity**

The antioxidant activity of methanolic solutions of **M1**, **M2**, and **M3** at various concentrations was assessed using the DPPH assay. The resulting dose–response curves are presented in Figures 1 and 2.

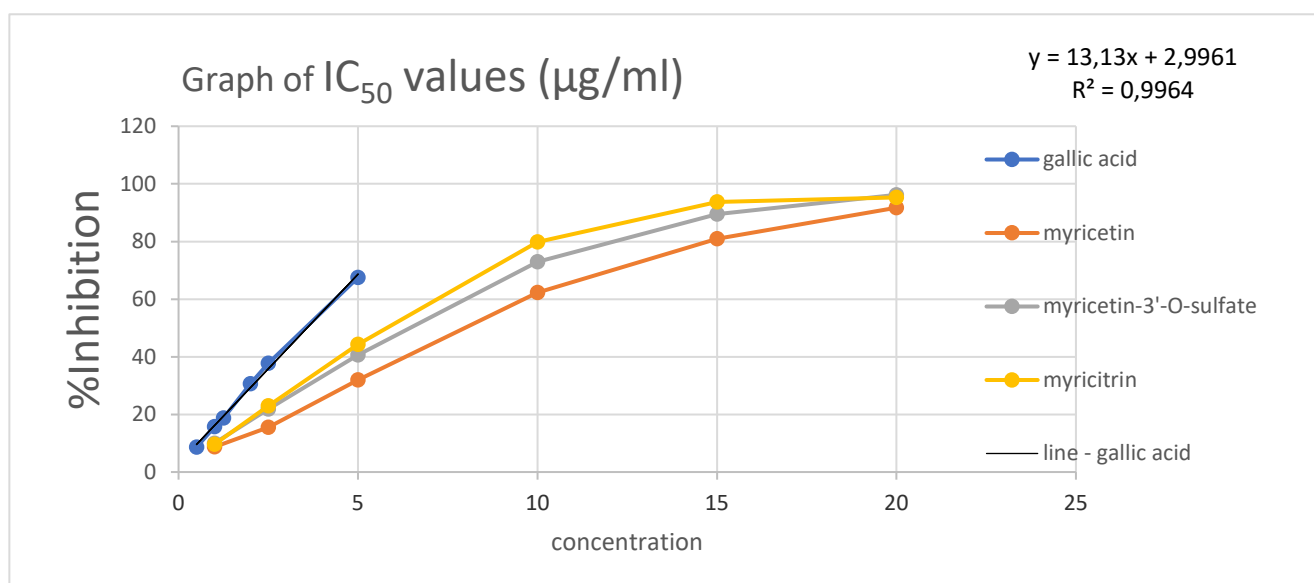


**Fig 1.** Graphical representation of the DPPH assay results (1 – gallic acid, 2 – **M1**, 3 – **M2**, 4 – **M3**).

The  $IC_{50}$  values of the DPPH assay for the flavonoids (**M1**, **M2**, and **M3**) isolated from methanolic extracts of *L. caspium* roots were calculated using the polynomial equation  $Y = C \cdot X^2 + B \cdot X + A$ , where  $Y = 50$  (Table 1).

**TABLE 1.**  $IC_{50}$  values representing the antioxidant activity of flavonoids isolated from *Limonium caspium*.

Curve name	A	B	C	R <sup>2</sup>	X
Gallic acid	0.103	16.3	-0.553	0.999	3.48
<b>M1</b>	-1.16	7.76	-0.155	0.998	7.81
<b>M2</b>	-2.35	11.2	-0.316	0.999	6.34
<b>M3</b>	-0.103	9.55	-0.237	0.999	6.2



**Fig 2.** Dependence of the percentage of inhibition on the concentration of the tested compounds.

***In silico*** assesment of the biological activity of the compounds using computational tools.

**The biological activity of compounds M1, M2, and M3 was investigated in silico using the PASS Online software** (Tables 2–4).

**TABLE 2. Predicted biological activity of compound M1.M1 (canonical structure):**

: OC1=CC(O)=C2C(OC(=C(O)C2=O)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)=C1

Pa	Pi	Biological activity	Pa	Pi	Biological activity
0,924	0,005	Antineoplastic	0,792	0,011	Membrane permeability inhibitor
0,913	0,005	HIF1A inhibitor	0,783	0,004	Antimutagenic

0,889	0,006	Chlordecone reductase inhibitor	0,769	0,006	Peroxidase inhibitor
0,894	0,013	Membrane integrity agonist	0,795	0,034	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,868	0,003	Prostate cancer treatment	0,763	0,004	HMOX1 expression enhancer
0,847	0,004	Kinase inhibitor	0,750	0,005	UGT1A9 substrate
0,794	0,008	2-Dehydropantoate-2-reductase inhibitor	0,759	0,016	TP53 expression enhancer

According to the program predictions, compound **M1** exhibits pronounced antitumor activity (92.4%), anticancer

activity against prostate cancer (86.8%), antimutagenic activity (78.3%), as well as other biological activities.

TABLE 3. **Predicted biological activity of compound M2.M2 (canonical structure):**  
C[C@@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O

Pa	Pi	Biological activity	Pa	Pi	Biological activity
0,990	0,001	Hemostatic	0,972	0,000	Morphine 6-dehydrogenase inhibitor
0,985	0,001	Membrane permeability inhibitor	0,972	0,002	Lipid peroxidase inhibitor
0,985	0,001	Membrane integrity agonist	0,967	0,000	Iodide peroxidase inhibitor
0,983	0,001	Cardioprotectant	0,964	0,002	UDP-glucuronosyltransferase substrate
0,979	0,001	Monophenol monooxygenase inhibitor	0,962	0,001	Vasoprotector
0,978	0,001	Free radical scavenger	0,955	0,001	Anticarcinogenic
0,977	0,001	CYP1A inducer	0,954	0,002	Anaphylatoxin receptor antagonist

According to the prediction results, compound **M2** demonstrates strong hemostatic (99.0%), cardioprotective (98.3%), vasoprotective (96.2%), and other biological properties.

TABLE 4. **Predicted biological activity of compound M3. M3 (canonical structure):**  
OC1=CC(O)=C2C(=O)C(OS(O)(=O)=O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C(O)=C1

Pa	Pi	Biological activity	Pa	Pi	Biological activity
0,991	0,001	Hemostatic	0,929	0,001	SULT1A3 substrate
0,958	0,001	Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor	0,928	0,004	HIF1A expression inhibitor
0,959	0,003	CYP2C12 substrate	0,919	0,002	Kinase inhibitor

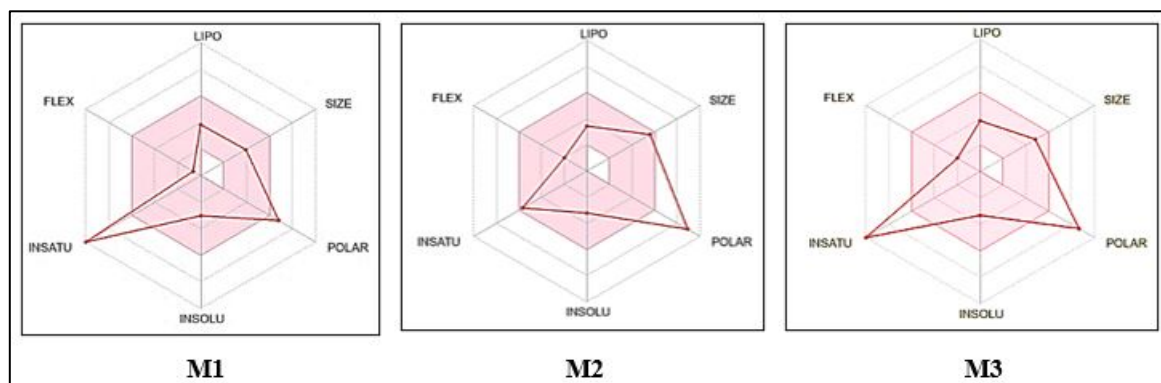
0,955	0,002	Benzoate-CoA ligase inhibitor	0,916	0,003	Membrane permeability inhibitor
0,944	0,003	Chlordecone reductase inhibitor	0,913	0,003	UDP-glucuronosyltransferase substrate
0,943	0,002	Sulfotransferase substrate	0,878	0,001	Coenzyme-B sulfoethylthiotransferase inhibitor
0,931	0,002	Peroxidase inhibitor	0,876	0,004	2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor

According to the program predictions, compound **M3** exhibits pronounced hemostatic activity (99.1%) along with other biological activities [5].

#### **Investigation of M1, M2, and M3 using the SwissADME program**

Figure 3 presents the bioavailability radar diagrams for compounds **M1**, **M2**, and **M3**. The radar plots illustrate the main physicochemical parameters affecting oral bioavailability, including LIPO (lipophilicity), SIZE (molecular size), POLAR (polarity),

INSOLU (solubility), INSATU (degree of saturation), and FLEX (molecular flexibility). Localization of the red polygon within the pink optimal area indicates a higher likelihood of drug-like properties. The distribution of these parameters differs among **M1**, **M2**, and **M3**, suggesting variations in their bioavailability potential. Overall, the radar diagrams provided by the SwissADME program allow a comparative assessment of the compounds from an ADME perspective.



**Fig 3.** Investigation of compounds **M1**, **M2**, and **M3** using the SwissADME program.

Physicochemical properties, water solubility, pharmacokinetics, lipophilicity, drug-likeness, and medicinal chemistry

parameters were predicted using the SwissADME software (Tables 5–9).

**TABLE 5. Physicochemical properties M1, M2 and M3**

Physicochemical Properties	Substances		
	M1	M2	M3
Molecular weight	318.24 g/mol	464.38 g/mol	398.30 g/mol
Num. heavy atoms	23	33	27

Num. arom. heavy atoms	16	16	16
Fraction Csp3	0.00	0.29	0.00
Num. rotatable bonds	1	3	3
Num. H-bond acceptors	8	12	11
Num. H-bond donors	6	8	6
Molar Refractivity	80.06	111.02	90.26
TPSA	151.50 Å <sup>2</sup>	210.51 Å <sup>2</sup>	203.34 Å <sup>2</sup>

TABLE 6. Solubility M1, M2 and M3 in water

	Substances		
	M1	M2	M3
Log S(ESOL)	-3.01	-3.20	-3.32
Solubility	3.14e-01 mg/ml; 9.88e-04 mol/l	2.92e-01 mg/ml; 6.29e-04 mol/l	1.91e-01 mg/ml; 4.80e-04 mol/l
Class	Soluble	Soluble	Soluble
Log S (Ali)	-3.96	-4.50	-5.09
Solubility	3.50e-02 mg/ml; 1.10e-04 mol/l	1.46e-02 mg/ml; 3.15e-05 mol/l	3.26e-03 mg/ml; 8.18e-06 mol/l
Class	Soluble	Moderately soluble	Moderately soluble
Log S(SILICOS-IT)	-2.66	-1.49	-2.27
Solubility	6.98e-01 mg/ml; 2.19e-03 mol/l	1.49e+01 mg/ml; 3.21e-02 mol/l	2.14e+00 mg/ml; 5.38e-03 mol/l
Class	Soluble	Soluble	Soluble

TABLE 7. Pharmacokinetics M1, M2 and M3

Pharmacokinetics	Substances		
	M1	M2	M3
GI absorption	Low	Low	Low
BBB permeant	No	No	No
P-gp substrate	No	No	Yes
CYP1A2 inhibitor	Yes	No	Yes
CYP2C19 inhibitor	No	No	No
CYP2C9 inhibitor	No	No	No
CYP2D6 inhibitor	No	No	No
CYP3A4 inhibitor	Yes	No	No
Log K <sub>p</sub> (skin permeation)	-7.40 cm/s	-8.77 cm/s	-7.86 cm/s

TABLE 8. Lipophilicity M1, M2 and M3

Substances	Lipophilicity					Consensus Log P <sub>ow</sub>
	Log P <sub>ow</sub> (LOGP)	Log P <sub>ow</sub> (XLOGP3)	Log P <sub>ow</sub> (WLOGP)	Log P <sub>ow</sub> (MLOGP)	Log P <sub>ow</sub> (SILICOS-IT)	
M1	1.08	1.18	1.69	-1.08	1.06	0.79
M2	1.71	0.51	0.19	-2.32	-0.46	-0.07
M3	-0.43	1.22	2.25	-1.50	-0.52	0.20

TABLE 9. Medicinal chemistry prediction results M1, M2, and M3

Substances	Medicinal Chemistry			
	PAINS	Brenk	Leadlikeness	Synthetic accessibility
M1	1 alert: catechol_A	1 alert: catechol	Yes	3.27
M2	1 alert: catechol_A	1 alert: catechol	No; 1 violation: MW>350	5.32
M3	1 alert: catechol_A	2 alerts: catechol, sulfonic_acid_2	No; 1 violation: MW>350	3.58

### Research of M1, M2 and M3 using the SwissTarget program

The SwissTarget program allows predicting macromolecular targets of a substance (Fig. 4).

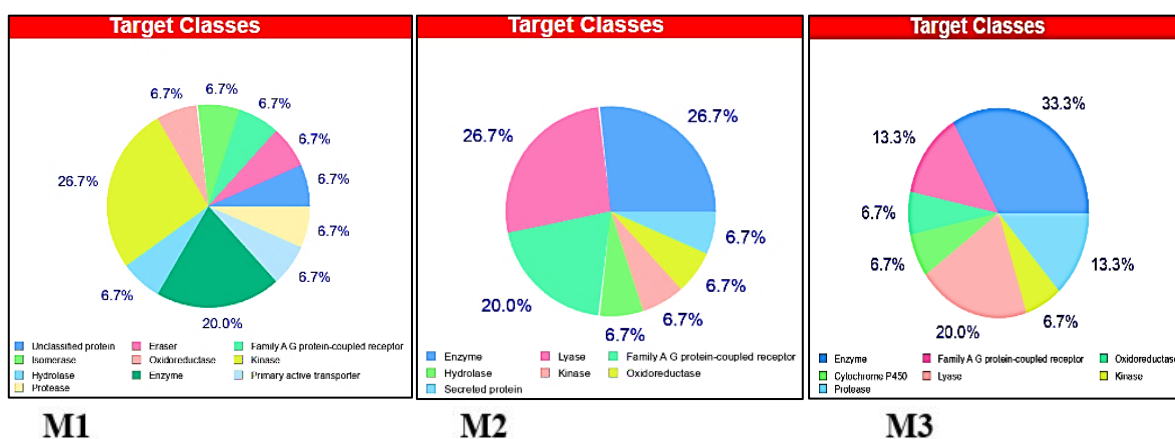


Fig.4. Macromolecular enzyme targets

Thus, it was determined that the macromolecules with which **M1** is most likely to interact are kinase (26.7%) and enzyme (20%). The macromolecules most likely to bind with **M2** are lyase (26.7%),

enzyme (26.7%), and G protein-coupled receptor family A (20%).

Considering the high antioxidant activity and the rare occurrence of compound **M3** compared to **M1** and **M2** (Table 1), special

attention was given to this compound. The macromolecule with which **M3** is most likely to bind and exhibit antioxidant properties was identified as xanthine dehydrogenase, belonging to the oxidoreductase class. Under pathological conditions such as ischemia, xanthine dehydrogenase converts into xanthine oxidase, which actively produces free radicals. It is hypothesized that **M3**, by binding to

xanthine dehydrogenase in the body, prevents the conversion of the enzyme into xanthine oxidase.

**Comparative study of M1, M2, and M3 using ADMETlab 3.0.**

This program predicted several parameters that differ from those determined by SwissADME regarding physicochemical properties (Table 10).

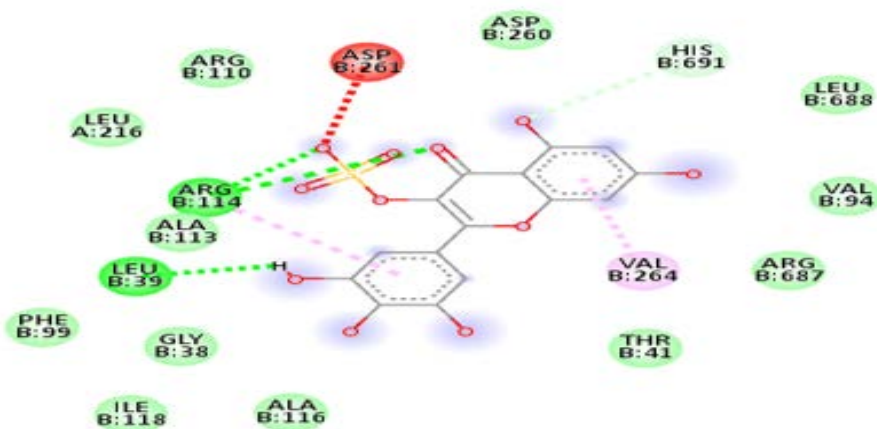
TABLE 10. Comparative physicochemical properties of M1, M2, and M3

Physicochemical properties				
Property	Value M1	Value M2	Value M3	Comment
nRing	4.0	4.0	3.0	Number of rings. Optimal:0~6
MaxRing	10.0	10.0	10.0	Number of atoms in the biggest ring. Optimal:0~18
nHet	12.0	12.0	12.0	Number of heteroatoms. Optimal:1~15
fChar	0.0	0.0	0.0	Formal charge. Optimal:-4 ~4
nRig	24.0	24.0	20.0	Number of rigid bonds. Optimal:0~30
Flexibility	0.125	0.125	0.15	Flexibility = nRot /nRig
Stereo Centers	5.0	5.0	0.0	Stereo Centers. Optimal: ≤ 2
Melting point	230.593	230.593	299.085	Melting points below 25°C are classified as liquids, while melting points above 25°C are classified as solids.
Boiling point	319.71	319.71	386.217	A normal boiling point below 25°C is categorized as a gas.

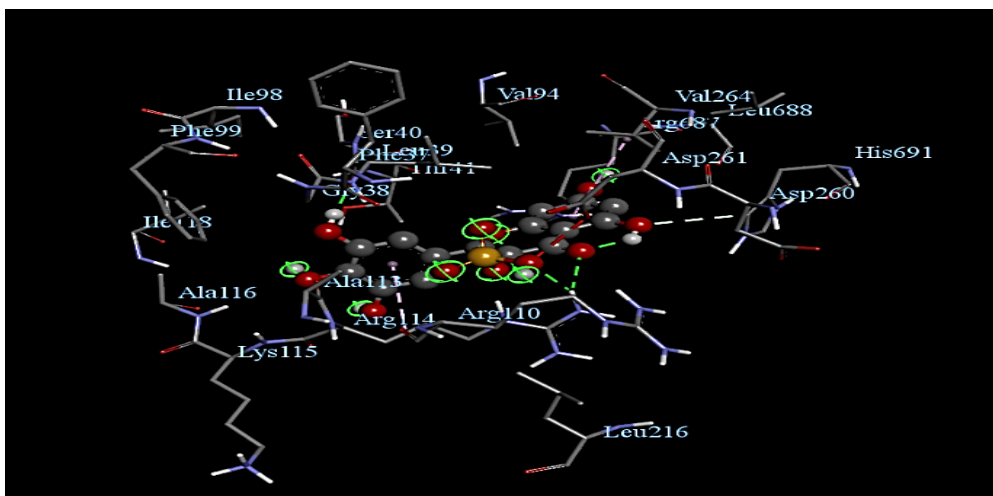
**Molecular docking of compound M3**

The compound **M3** was used as the ligand, while xanthine dehydrogenase was selected as the macromolecular target. The 2D interaction structure is presented in

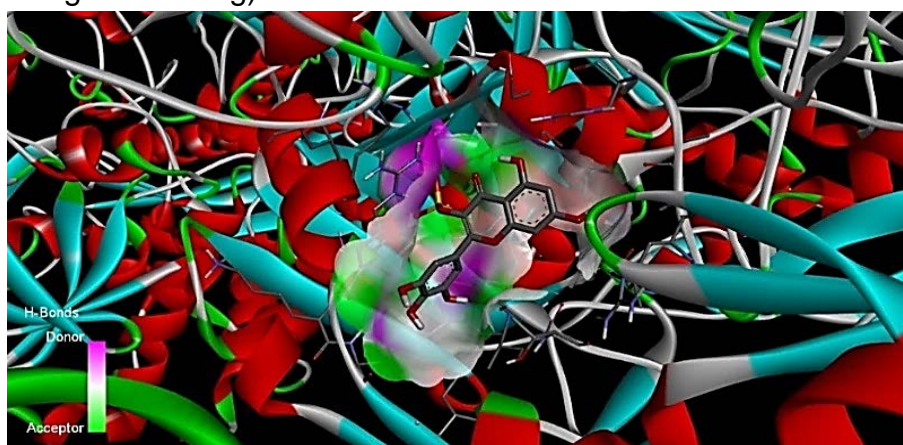
Figure 5, and the 3D structures are shown in Figures 6 and 7. The binding energy of compound **M3** upon interaction with the xanthine dehydrogenase enzyme is provided in Table 11.



**Fig. 5.** 2D Structure of the docking result of compound **M3** with the xanthine dehydrogenase enzyme



**Fig. 6.** 3D Structure of the interaction between compound **M3** and the xanthine dehydrogenase enzyme (protein–ligand binding)



**Fig. 7.** 3D Structure of the docking result of compound **M3** with the xanthine dehydrogenase enzyme

**TABLE 11. Binding energy of the interaction between compound M3 and the xanthine dehydrogenase enzyme (Protein–ligand complex)**

Mode	Affinity, kcal/mol	Dist from best mode	
		RMSD, Å rmsd l.b.	RMSD, Å rmsd u.b.

1	-7.7	0.000	0.000
2	-7.4	2.344	3.817
3	-7.3	2.487	7.184
4	-7.2	2.440	4.079
5	-7.2	2.024	6.603
6	-7.1	34.574	35.835
7	-6.7	23.384	25.440
8	-6.7	3.128	5.012
9	-6.7	17.218	21.753

Interaction of molecule **M3** (ligand) with xanthine dehydrogenase enzyme in 2D format. The analysis revealed the following key interactions:

- 1. Van der Waals interactions:** Molecule **M3** forms weak Van der Waals contacts with several amino acid residues, primarily with Leu (A:216, B:688), Val (B:94, B:264), Ile (B:118), Ala (B:116), Gly (B:38), and Phe (B:99). These interactions contribute to the stable binding of the ligand within the enzyme's active site.
- 2. Hydrogen bonds:** Hydrogen bonds are formed between molecule **M3** and the amino acid residues Arg (B:110, B:114). These bonds provide high selectivity for ligand binding at the active site and help stabilize the complex.
- 3. Carbonhydrogen bonds:** The figure illustrates carbon-hydrogen bonds formed between the aromatic and hydroxyl groups of the ligand and the residues Val (B:264) and Thr (B:41).
- 4.  $\pi$ -alkyl interactions:**  $\pi$ -Alkyl interactions occur between the aromatic  $\pi$ -systems and alkyl groups with residues Ala (B:113) and Arg (B:114). These hydrophobic interactions enhance the ligand's firm positioning in the active center.

#### 5. **Negative (unfavorable) interaction:**

It is important to note that a negative interaction is observed with residue Asp (B: 261), which may cause electrostatic repulsion of a part of the ligand molecule and potentially weaken the binding strength.

Overall, molecule **M3** binds to the active site of xanthine dehydrogenase through several different interaction mechanisms. Hydrogen bonds and  $\pi$ -alkyl interactions play a particularly significant role in complex stabilization. Van der Waals and carbon-hydrogen contacts provide additional stabilizing effects. Although the negative interaction may partially affect the binding energy, the overall interaction profile indicates strong and specific binding of **M3** to the enzyme.

#### **CONCLUSION**

In this study has been carried out the comparative *in vitro* investigation of the antioxidant properties, as well as *in silico* assessment of the biological activity, physicochemical properties, solubility, bioavailability, pharmacokinetic parameters, and drug-likeness of flavonoids **M1**, **M2**, and **M3** isolated from *Limonium caspium* species growing along the Caspian Sea coast in Azerbaijan.

*In vitro antioxidant activity testing.*

The antioxidant activities of flavonoids **M1**, **M2**, and **M3** were examined using the DPPH assay. As a result of the analysis, the

IC<sub>50</sub> antioxidant activity values were calculated, and the following results were obtained: **M1** (7.81 µg/ml), **M2** (6.34 µg/ml), and **M3** (6.2 µg/ml), indicating that the substances possess a strong antioxidant effect. Gallic acid was used as a positive control with an IC<sub>50</sub> value of 3.48 µg/mL.

*In silico biological activity study.*

Computational tools including PASS Online, SwissADME, SwissTarget, and ADMETlab 3.0 were applied to predict the biological activities of flavonoids **M1**, **M2**, and **M3**. According to PASS Online predictions, **M1** exhibits significant antitumor activity (92.4%), anticancer activity against prostate cancer (86.8%), antimutagenic activity (78.3%), among other effects. **M2** demonstrated high hemostatic (99.0%), cardioprotective (98.3%), vasoprotective (96.2%), and additional activities. **M3** showed pronounced hemostatic activity (99.1%) along with other notable biological properties. Molecular docking was performed using AutoDock Vina 4.2, where compound **M3** was used as the ligand and xanthine dehydrogenase was selected as the protein target. It is suggested that **M3** may bind to xanthine dehydrogenase in the body, potentially preventing its conversion into xanthine oxidase.

## REFERENCES

1. Flora of Azerbaijan, Azerbaijan SSR Academy of Sciences, Baku, Vol. 7, 1952, 317 p.
2. E.A. Qarayev, S.A. Pashayeva, K.F. Huseynquliyeva, I.U. Nesirli. Antioxidant Activity and Assay Methods in Toxicology. *Azerbaijan Medical University Journal*, Vol. 5, No. 1, 2025, pp. 5–20. DOI: <https://doi.org/10.28942/atuj.v5i1y2025.116>
3. C. Breaud, L. Lallemand, G. Mares, F. Mabrouki, M. Bertolotti, Ch. Simmler, S. Greff, M. Mauduit, G. Herbette, E. Garayev, Ch. Lavergne, M. Cesari, S. Bun-Llopet, B. Béatrice, and E. Garayev. LC-MS Based Phytochemical Profiling Towards the Identification of Antioxidant Markers in Some Endemic Aloe Species from Mascarenelslands. *Antioxidants*, 12(1), 50, 2023DOI:<https://doi.org/10.3390/antiox12010050>
4. I. Gulcin, S.H. Alwasel. DPPH Radical Scavenging Assay. *Processes*, 11(8), 2248, 2023.DOI:<https://doi.org/10.3390/pr11082248>
5. E.A. Qarayev, S.A. Pashayeva, R.A. Jafarova, F.E. Guliyev, N.Sh. Rasulov, E.L. Ahmadov, N.S. Huseynova, Sh.B. Aliyeva. *In Silico* and *In Vivo* Study of Biological Activity of Flavonoids from *Limonium caspium* Willd. of the Azerbaijan Flora. *Azerbaijan Medical Journal*, 2025, No.4, p p.124-131.DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.4.020>

## AZƏRBAYCANDA BİTƏN *LIMONIUM CASPIUM* BİTKİSİNDƏN ALINMIŞ FLAVONOİDLƏRİN *IN VITRO* ANTIOKSİDANT AKTİVLİYİNİN VƏ *IN SILICO* BİOLOJİ AKTİVLİYİNİN TƏDQIQI

Paşayeva S.A.<sup>1\*</sup>, Nəsirli İ.Ü.<sup>1</sup>, Əliyeva Ş.B.<sup>1</sup>, Əhmədov E.L.<sup>1</sup>, Rəsulov N.Ş. <sup>1</sup>, Quliyev F.Ə.<sup>1</sup>, Bədəlova K.K.<sup>1</sup>, Qarayev E.E. <sup>2</sup>

<sup>1\*</sup>Azərbaycan Tibb Universiteti, Əczaçılıq toksikologiyası və kimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan \*E-mail: [sarapasayeva@gmail.com](mailto:sarapasayeva@gmail.com)

<sup>2</sup>Eks–Marsel Universiteti, CNRS 7263, IRD 237, Avinyon Universiteti, IMBE, Jan Mulyen bulvarı, 27, Farmakognoziya və etno-farmakologiya şöbəsi, Əczaçılıq fakültəsi, 13385 Marsel, Fransa E-mail: [elnur.garayev@univ-amu.fr](mailto:elnur.garayev@univ-amu.fr)

### Xülasə

Azərbaycan florasından *Limonium caspium* (Willd.) P.Fourn (*Plumbaginaceae*) köklərindən alınmış mirisetin (**M1**), mirisitrin (**M2**) və mirisetin-3'-O-sulfat (**M3**) flavonoidlərinin antioksidant xassələri *in vitro* şəraitdə müqayisəli şəkildə öyrənilmiş, bioloji aktivlikləri isə *in silico* üsullarla (PASS Online, ProTox 3.0, SwissADME, SwissTarget və ADMETlab 3.0) proqnozlaşdırılmışdır. Bundan əlavə, molekulyar dokinq proqramı vasitəsilə ligand–makromolekul qarşılıqlı təsirləri araşdırılmışdır. DPPH testi ilə maddələrin IC<sub>50</sub> antioksidant fəallıqları (mkq/ml) hesablanmışdır: **M1** – 7,81; **M2** – 6,34; **M3** – 6,2. Proqnozlaşdırılmışdır ki, **M1** yüksək şiş əleyhinə aktivliyə (%92,4), **M2** (%99,0) və **M3** (%99,1) isə yüksək hemostatik (qankəsici) xüsusiyyətlərə malikdir.

Molekulyar dokinq AutoDock Vina 4.2 proqramından istifadə edilməklə həyata keçirilmişdir. Tədqiq olunan ligand kimi **M3** birləşməsi, hədəf zülal kimi isə ksantindehidrogenaza seçilmişdir. **M3** molekulu ksantindehidrogenaza fermentinin aktiv mərkəzi ilə müxtəlif qarşılıqlı təsir mexanizmləri vasitəsilə bağlanmışdır və qarşılıqlı təsirlərin ümumi profili **M3**-ün fermentlə güclü və spesifik bağlanması göstərir.

**Açar sözlər:** *Limonium caspium* (Willd.) P.Fourn., mirisetin, mirisitrin, mirisetin 3'-O-sulfat, antioksidantlıq, *in silico*, molekulyar dokinq, *in vitro*

## ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* ANTIОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ И *IN SILICO* БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ *LIMONIUM CASPIUM*, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Пашаева С.А.<sup>1\*</sup>, Насирли И.У.<sup>1</sup>, Алиева Ш.В.<sup>1</sup>, Ахмадов Э.Л.<sup>1</sup>, Расулов Н.Ш.<sup>1</sup>, Гулиев Ф.А.<sup>1</sup>, Бадалова К.К.<sup>1</sup>, Гареев Э.Э.<sup>2</sup>

<sup>1\*</sup>Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра фармацевтической токсикологии и химии, Баку, Азербайджан \*E-mail: [sarapasayeva@gmail.com](mailto:sarapasayeva@gmail.com)

<sup>2</sup>Университет Экс-Марсель, CNRS 7263, IRD 237, Университет Авиньона, IMBE, бульвар Жан Мулен, 27, отдел Фармакогнозии и этнофармакологии, Фармацевтический факультет, 13385 Марсель, Франция E-mail: [elnur.garayev@univ-amu.fr](mailto:elnur.garayev@univ-amu.fr)

### Резюме

Антиоксидантные свойства флавоноидов мирицетина (**M1**), мирицитрина (**M2**) и мирицетин-3'-О-сульфата (**M3**), выделенных из корней *Limonium caspium* (Willd.) P.Fourn (*Plumbaginaceae*) из флоры Азербайджана были сравнительно изучены *in vitro*, а биологическая активность *in silico* (PASS Online, ProTox 3.0, SwissADME, SwissTarget и ADMETlab 3.0). Также изучены взаимоотношения лиганд – макромолекула с помощью

программы молекулярного докинга. Методом DPPH рассчитана антиоксидантная активность IC50 веществ (мкг/мл): **M1**(7.81), **M2**(6.34) и **M3**(6.2). Предсказано, что **M1** обладает (%) выраженными противоопухолевыми (92.4), а **M2** (99.0) и **M3** (99.1) кровоостанавливающими свойствами.

Молекулярный докинг был выполнен с использованием программы AutoDock Vina 4.2. В качестве исследуемого лиганда использовалось соединение **M3**, а в качестве белка-мишени была выбрана ксантиндегидрогеназа. Молекула **M3** связывается с активным сайтом фермента ксантиндегидрогеназы посредством нескольких различных механизмов взаимодействия и общий профиль взаимодействий свидетельствует о сильном и специфическом связывании **M3** с ферментом.

**Ключевые слова:** *Limonium caspium* (Willd.) P. Fourn., мирицетин, мирицитрин, мирицетин-3'-О-сульфат, антиоксидантность, *in silico*, молекулярный докинг, *in vitro*.

## ORIJINAL MƏQALƏ

## AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

## QARACİYƏRDƏN XARİC ÖD YOLLARININ YATROGEN ZƏDƏLƏNMƏLƏRİNİN MÜALİCƏSİNDƏ HEPP-COUINAUD YANAŞMASININ EFFEKTİVLİYİ

Ağayev R.M.<sup>1</sup>, Məmmədov Ə.Ə.<sup>2</sup>, Kazımov İ.L.<sup>2</sup>, Cəfərli R.E.<sup>1\*</sup>, Məmmədov Ə.S.<sup>2</sup>, Hacıbabayev S.S.<sup>2</sup>

### Xülasə

Son illərdə qaraciyərdən xaric öd yollarının (QXÖY) yatrogen zədələnmələrinin diaqnostikası və müalicəsində mühüm nailiyyətlər əldə edilmişdir. Lakin öd yolları üzərində aparılmış rekonstruktiv əməliyyatlardan sonrakı uzaq dövrdə xəstələrin 10,9-51,2%-ndə çapıq strikturalar yaranır ki, bu da daha səmərəli müalicə üsullarının axtarışını aktual edir. İşin məqsədi: qaraciyərdən xaric öd yolları zədələnmələrində Hepp-Couinaud yanaşması ilə hepatikoyeyunostomiyanın effektivliyinin müqayisəli qiymətləndirilməsi.

2015-2025-ci illər müddətində öd yollarının yatrogen zədələnməsinə görə rekonstruktiv əməliyyata məruz qalmış 48 xəstənin müalicə nəticələri təhlil edilmişdir. Xəstələrin orta yaş həddi  $45,6 \pm 4,2$  yaş olmuşdur. Tədqiq etdiyimiz xəstələrdə öd yollarının yatrogen zədələnmələri 95,8% (46 xəstədə) xolesistektomiyadan (22(45,8%) xəstədə açıq, 26(54,2%) xəstədə isə laparoskopik), 2 (4,2%) xəstədə isə mədə rezeksiyasından sonra baş vermişdir. 19(39,6%) xəstədə digər kliniki əlamətlərlə yanaşı xolangit müəyyən edilmişdir. Həmin xəstələrdə xolestaz əlamətləri qanın biokimyəvi müayinələrində təsdiq edilmişdir. Zədələnmə səviyyəsi Bismut təsnifatına uyğun qaydada qiymətləndirilmişdir: belə ki, 9 xəstədə Tip-1, 7 xəstədə Tip-2, 11 xəstədə Tip-3, 21 xəstədə isə Tip-4 səviyyədə müəyyən edilmişdir. Qaraciyərdaxili xolanqioqrafiya yalnız ERXPQ ilə (6 xəstədə) həyata keçirilmişdir. Hepp-Couinaud üsulu ilə hepatikoyeyunostomiya 19 xəstəyə icra edilmişdir.

Yaxın və uzaq dövrdəki müalicə nəticələrinin müqayisəli qiymətləndirilməsi Hepp-Couinaud üsulu ilə hepatikoyeyunostomiyanın səmərəli olmasını göstərmişdir. İdeyanın orijinallığı sol qaraciyər axarının sağ axarla birləşdiyi yerdən geniş mobilizasiyasının mümkümlüyünə əsaslanır. Axarın ətraf bitişmələrdən ayrılmasının, eləcə də hepatikoyeyunoanastomozun sol axar hesabına 2-3 sm diametrində formalaşdırılmasının mümkünlüyü rekonstruktiv əməliyyatın uzaq dövründə nəticələrin yaxşılaşdırılmasına zəmin yaratmışdır. Belə ki, Hepp-Couinaud üsulu ilə hepatikoyeyunostomiyadan sonrakı 3-5 il sonrakı müddətdə anastomoz darlığı qeydə alınmamışdır.

**Açar sözlər:** öd yolları, yatrogen zədələnmə, müalicə, Hepp-Couinaud, ağırlaşma, anastomoz darlığı

### GİRİŞ

Qaraciyərdən xaric öd yollarının (QXÖY) yatrogen zədələnmələri bu günə qədər klinik cərrahlığın aktual problemlərindən biri olaraq qalmaqdadır [1,2,3]. Öd daşı xəstəliyinə (ÖDX) görə cərraha müraciət

edən xəstələrin ümumi vəziyyəti əksər hallarda ağır xəstə hesab edilməsə də, yatrogen zədələnmə səbəbindən baş verən ağırlaşmalar xəstənin uzun müddətli, bəzən isə ömürlük müalicə və reabilitasiyasına səbəb olur. QXÖY



yatrogen zədələnmələri yüksək maddi itki və ciddi tibbi-hüquqi proseduralar ilə qarşılır və bu səbəbdən Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) prioritet problemi kimi gündəmdədir [6].

QXÖY yatrogen zədələnmələri müxtəlif növ abdominal əməliyyatlar zamanı (qaraciyərin rezeksiyası və transplantasiyası, qaraciyər qapısındaki törəmələrin xaric edilməsi və hepato-duodenal bağda limfadiisseksiya, mədəaltı vəzin rezeksiyası və Whipple əməliyyatı, mədə və on iki barmaq bağırsağ üzərində icra edilən müxtəlif əməliyyatlar, bəzi hallarda az-invaziv müayinələr zamanı) baş versə də, əsas etibarı ilə xolesistektomiyalarda rast gəlinir [4].

Müşahidələr göstərir ki, LXE-nin geniş tətbiqindən sonra yatrogen zədələnmələrin sayı 2-4 dəfə artmışdır. Laparoskopik xolesistektomiya (LXE) öd daşı xəstəliyinin "Qızıl standartı" hesab edilsə də, baş verən öd yolları zədələnmələri öz mürəkkəbliyi ilə seçilir və gündəmdə olan aktual məsələlərdəndir [3]. Ədəbiyyat məlumatlarının təhlili göstərir ki, açıq xolesistektomiyalarda (AXE) öd yolları zədələnmələri 0,1- 0,2% hallarda müəyyən edilirsə, laparoskopik xolesistektomiyalarda bu göstərici 0,3 – 0,6% təşkil edir [7]. QXÖY yatrogen zədələnmələri əksər hallarda əhalinin cavan təbəqəsi məruz qalır ki, bu da problemin həm də sosial xarakter olmasını sübut edir.

Müəlliflərin müşahidələrinə əsasən, öd yollarının yatrogen zədələnmələrinin

ağırlaşmaları xolesistektomiyaya məruz qalan xəstələrin ölüm riskini 3 dəfə artırır. Belə ki, QXÖY yatrogen zədələnmələrində letallıq 3,2-35%, öd yollarının çapıq strikturaları isə 10,9-50,3% xəstədə qeydə alınır [8].

R.Martin və Rossi öd yolları zədələnmələrinin əsas səbəbləri arasında təhlükəli anatomiya, təhlükəli patologiya və təhlükəli cərrahiyyəni göstərir. Müəlliflər anatomik variasiyaları, patoloji vəziyyəti və texniki aspektləri yüksək risk amillər kimi qeyd edirlər. Digər müəlliflər də, zədələnmə səbəbləri arasında öd kisəsi boynu nahiyəsində infiltrasiya, Mirrizi sindromunu, öd kisəsi axarı və ya arteriyasının anatomik anomaliyaları, Hartman cibinin intim yerləşməsi və obturasiyalar zamanı kisə axarının qısa olması, LXE zamanı termik zədələnmə, əməliyyat vaxtı qanaxmanın yaranmasını əsas hesab edirlər [7]. Digər müəlliflər isə LXE zamanı yatrogen zədələnmələrin səbəbləri arasında anatomiyanın yalnız qiymətləndirilməsi (xoledoxun sistik kanal zənn edilməsi, aberran sağ hepatic kanalın sistik kanal zənn edilməsi) və texniki səbəbləri (klipslənmədə yetərsizlik, qaraciyər daxilinə doğru disseksiya, sistik kanalın aşırı traksiyası, duktal eksplorasiyanın yetərsiz olması) əsas hesab edirlər [10].

Hazırda QXÖY-nın yatrogen zədələnmələrinin müalicəsində radioloji, transhepatik endoskopik dilatasiya və ya stentləmə kimi müalicə növləri mövcud olsa da, rekonstruktiv cərrahi əməliyyatlar "Qızıl standart" hesab olunur. Rekonstruktiv biliodigestiv anastomozların karkas üzərində uzun müddət formalaşdırılması geniş tətbiq edilsə də, hazırda məhdud sayda və xüsusi göstərişlərlə tətbiq edilir [1,3].

QXÖY yatrogen zədələnmələrinə görə, xüsusi ilə "yüksək" zədələnmələrdə aparılmış rekonstruktiv əməliyyatlardan

#### Yazışma üçün əlaqə:

Ağayev R.M.<sup>1</sup>, Məmmədov Ə.Ə.<sup>2</sup>, Kazımov İ.L.<sup>2</sup>, Cəfərli R.E.<sup>1\*</sup>, Məmmədov Ə.S.<sup>2</sup>, Hacıbəyev S.S.<sup>2</sup>

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, II-Cərrahi xəstəliklər kafedrası

2. Akademik M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzi,

Bakı, Azərbaycan

\*E-mail: dr.rasim@yahoo.com

sonra bəzi müəlliflər anastomoz darlığının profilaktikası məqsədi ilə Hepp-Coinaud yanaşmasını effektiv hesab edirlər [9,10]. Sol qaraciyər axarı üzərində boylama kəsik hesabına biliodigestiv anastomozun geniş qoyulması ilə hepatikoyeyunostomiya sonrası uzaq dövrdə nəticələrin təhlili diqqətimizi cəlb etmişdir.

**İşin məqsədi:** qaraciyərdən xaric öd yolları zədələnmələrində Hepp-Coinaud yanaşması ilə hepatikoyeyunostomiyanın müqayisəli qiymətləndirilməsi.

### MATERIAL VƏ METODLAR

QXÖY yatrogen zədələnmələrində Hepp-Coinaud üsulu ilə hepatikoyeyunostomiya

yanaşmasının əməliyyatdan sonrakı uzaq dövrdə çapıq strikturaların profilaktikasında effektivliyinin qiymətləndirilməsi üçün biz akademik M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin Qaraciyər, öd yolları, mədəaltı vəzi cərrahlığı şöbəsində 2015-2025-ci illərdə QXÖY yatrogen zədələnməsinə görə 48 xəstənin müayinə və cərrahi müalicə nəticələrinin təhlilini həyata keçirmişik. Xəstələrin yaşı 26-67 yaş arası olmuşdur ki, bunların arasında 13(27,1%) kişi, 35(72,9%) qadın olmuşdur. Müşahidə edilən xəstələrdə orta yaş həddi –  $45,6 \pm 4,2$  yaş olmuşdur. Xəstələrin yaşa və cinsiyyətinə görə bölünməsi 1 sayılı cədvəldə göstərilmişdir.

**Cədvəl 1. Tədqiq edilən xəstələrin yaşa və cinsiyyətinə görə bölünməsi**

Yaş (il)	Xəstələrin sayı				Ümumi	
	Kişi		Qadın			
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
20-30	1	2,1	8	16,7	9	18,8
31-50	8	16,7	22	45,8	30	62,5
51-67	4	8,3	5	10,4	9	18,8
Cəmi	13	27,1	35	72,9	48	100

1 sayılı cədvəldən görüldüyü kimi, xəstələrin 35(72,9%) qadın təşkil etmişdir ki, bu da sonuncularda öd daşı xəstəliyininin rast gəlməsi tezliyi ilə əlaqəlidir.

Tədqiq edilmiş xəstələr klinikaya qəbul edildikdə kompleks müayinələrdən keçmişdir. Ümumkiliniki, biokimyəvi və laborator-instrumental müayinələr protokola uyğun qaydada həyata keçirilmişdir. Diaqnostik müayinələr arasında invaziv üsullardan öncə ultrasəs müayinəsi rutin qaydada xəstələrə tətbiq edilmiş, mexaniki sarılıqla nəticələnən öd yollarının genişlənməsini, qarın boşluğuna öd sızmasını, hepatomeqaliya, rezidual daşların olmasını, mədəaltı vəzinin və digər əlamətlərin aşkar edilməsinə

yardımcı olmuşdur. QXÖY yatrogen zədələnmələrin diaqnostikasında MR xolanqioqrafiyanın invaziv olmayan bir üsul kimi rolu böyük olmuşdur.

Klinik praktikada QXÖY zədələnmələrinin klinik-anatomik təsnifatları arasında Bismuth, Strasberg təsnifatları, Qalperinin (2003) və Amsterdam kriteriyaları geniş istifadə edilir [6]. Biz öz müşahidələrimizdə Bismuth tərəfindən təklif olunmuş təsnifatdan [9] istifadə etmişik (cədvəl 2). Zədələnmə səviyyəsi Bismuth təsnifatına uyğun qaydada qiymətləndirilmişdir: belə ki, 9 xəstədə Tip-1, 7 xəstədə Tip-2, 11 xəstədə Tip-3, 21 xəstədə isə Tip-4 səviyyədə müəyyən edilmişdir (cədvəl 2).

## Cədvəl 2. Müşahidə edilən xəstələrin QXÖY yatrogen zədələnməsi səviyyəsi (Bismuth təsnifatına uyğun)

	Xəstə sayı	
	Abs.	%
Tip I	9	18,8%
Tip II	7	14,6%
Tip III	11	22,9%
Tip IV	21	43,8
Tip V	--	

Müşahidə edilən xəstələrdə QXÖY yatrogen zədələnmələri 46 (95,8%) xəstədə xolesistektomiyadan (22(45,8%) xəstədə açıq, 26(54,2%) xəstədə isə laparoskopik), 2 (4,2%) xəstədə isə mədə rezeksiyasından sonra baş vermişdir.

37(77,1%) xəstədə QXÖY yatrogen zədələnmələri “təzə” olmuşdur. Bu xəstələrdə QXÖY yatrogen zədələnmə baş verdikdən 1-3 gün sonra klinikamıza köçürülmüşdür.

Müşahidə edilən QXÖY zədələnməsi olan xəstələrin hamısı digər klinik müəssisələrdən klinikamıza köçürülmüşdür. Klinikamıza müraciət etməzdən əvvəl 21(43,8%) xəstəyə 1, 18(37,5%) xəstəyə 2, 9(18,8%) xəstəyə isə “vəziyyətin bərpası” məqsədi ilə 3 və daha çox əməliyyat icra edilmişdir.

Digər klinikada xolesistektomiya aparılmış 2(4,2%) xəstədə öd yollarının “təzə” zədələnmədən dərhal sonra öd yollarının bərpası həyata keçirilmişdir. Lakin buraxılmış texniki səhvlər nəticəsində həmin xəstələrdə anastomoz çatmamazlığı və öd peritoniti inkişaf etdiyindən 2-3 gün sonra klinikamıza ağır vəziyyətdə köçürülmüşdür.

Klinikamıza qəbul olunarkən ümumkliniki müayinələrlə yanaşı xəstələrin hər birinə öd yolları zədələnməsinin səviyyəsinin, eləcə də qaraciyər daxili öd yollarının, xüsusi ilə sağ və sol qaraciyər öd

axarlarının anatomik quruluşunun öyrənilməsi məqsədi ilə MR Xolangioqrafiya müayinəsi həyata keçirilmişdir.

Tədqiq edilən xəstələrdə QXÖY yatrogen zədələnmələrin xarakteri aşağıdakılar olmuşdur:

1 xəstədə ümumi öd axarının kənarı zədələnməsi, 1 xəstədə xoledoxun tam kəsilməsi və bağlanması, 1 xəstədə Xolsted-Pikovski drenajı ətrafında olan liqatura ilə xoledoxun bağlanması, 1 xəstədə xoledoxun distal hissəsinin kəsilməsi və hepatikoxoledox segmentinin xaric edilməsi, 1 xəstədə hepatikoxoledoxun postkoaqulyasion (laparoskopik xolesistektomiya zamanı) perforasiyası, 8 xəstədə ümumi qaraciyər öd axarının kənarı, 6 xəstədə isə tam kəsilməsi, 7 xəstədə ümumi qaraciyər öd axarının bifurkasiya səviyyəsində, 19 xəstədə isə bifurkasiyadan yuxarı – sağ və sol axar səviyyəsində öd axarlarının kəsilməsi, 3 xəstədə LXE klassik qaydada bitsə də, naməlum səbəbdən drenaj borudan öd sızması əməliyyatdan sonrakı ilk günlərdə müəyyən edilmişdir.

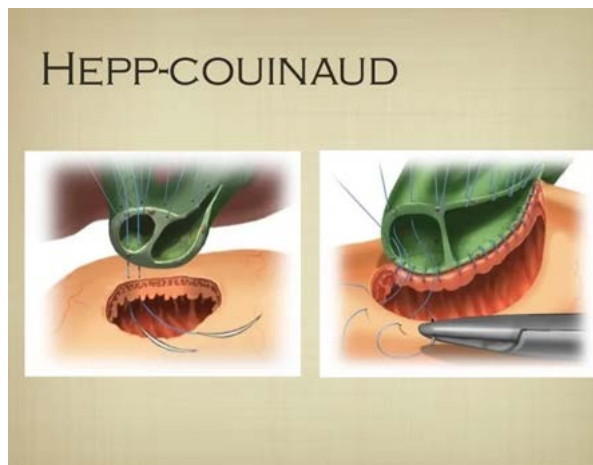
Müşahidə edilən bütün xəstələrə öd yolları üzərində rekonstruktiv bərpaedici əməliyyatlar icra edilib. İcra edilmiş əməliyyatlar 3 sayılı cədvəldə göstərilmişdir.

**Cədvəl 3. QXÖY yatrogen zədələnmələrində icra edilmiş əməliyyatlar**

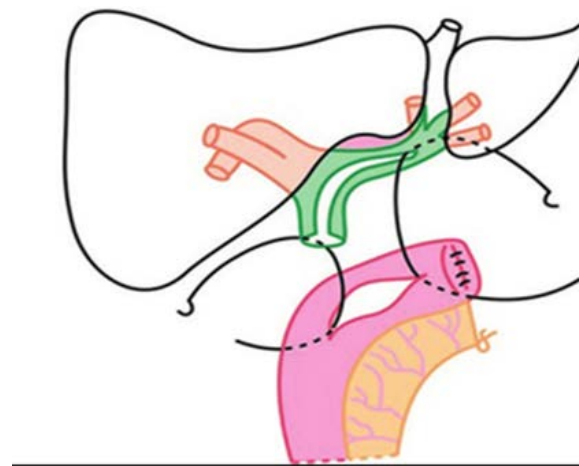
İcra edilmiş əməliyyat	Xəstələrin sayı	
	Abs	%
Endoskopik papillosfinkterotomiya, Öd yollarının stentlənməsi	3	6,3
Perkutan transhepatik drenajın çıxarılması ilə hepatikoyeyunostomiya	2	4,2
T-vari drenaj üzərində ümumi öd axarının bərpası	4	8,3
Ru ilgəyində hepatikoyeyunostomiya	8	16,7
Ru ilgəyində bihepatikoyeyunostomiya	12	25,0
Ru ilgəyində Hepp-Coinaud yanaşması ilə hepatikoyeyunostomiya	8	16,7%
Ru ilgəyində Hepp-Coinaud yanaşması ilə bihepatikoyeyunoanastomozun formalaşdırılması	11	22,9

Cədvəl 3-dən görüldüyü kimi, biliodigestiv anastomoz darlığının profilaktikası məqsədi ilə Hepp-Coinaud yanaşması ilə

(şək.1) biliodigestiv anastomozlar 19(39,6%) xəstəyə formalaşdırılmışdır.



A



B

**Şək.1. Hepp-Coinaud yanaşması ilə biliodigestiv anastomozun formalaşdırılması. (A və B sol qaraciyər öd axarının boylama kəsilməsi ilə anastomozun formalaşdırılmasının sxematik təsviri)**

Tədqiq edilən xəstələrdə QXÖY yatrogen zədələnmələrinin müalicə nəticələrinin öyrənilməsi yaxın və uzaq dövrlərdə həyata keçirilmişdir. Yaxın və uzaq dövrün (5-10 il müddətində) nəticələri xəstələrə aparılmış klinik, laborator-instrumental, eləcə də anket sorğularının nəticələri ilə qiymətləndirilmişdir.

Müqayisəli tədqiqatların aparılması üçün nəticələr ənənəvi statistik hesablamalarla (parametrik və qeyri-parametrik üsullarla, Styudent meyarı nəzərə alınmaqla) aparılmışdır.

**NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ**  
Müalicə taktikasının seçimi QXÖY yatrogen zədələnməsinin xarakterindən,

klirikamıza hospitalizasiyası dövründən, öd peritonitinin, mexaniki sarılığın, eləcə də xəstənin ağırlıq dərəcəsiindən, qaraciyər-böyrək və ya poliorqan çatmamazlığının inkişaf etməsindən, "vəziyyətin düzəldilməsi" məqsədi ilə keçirilmiş əməliyyatların xarakterindən asılı olmuşdur.

Müşahidə edilən 39(79,2%) xəstədə qarın boşluğuna və ya drenaj vasitəsi ilə xaricə öd sızmasının klinik əlamətləri əməliyyatdan sonrakı 3-4 günlərində xəstənin vəziyyətinin ağırlaşması ilə özünü

göstərmişdir. Drenajdan və ya yaradan ödü xaric olması, ümumi diskomfort və qarın ağrıları, əzələ gərginliyi və ileus, peritonit və ümumi septik əlamətlər, qaraciyərin funksional testlərinin yüksəlməsi, eləcə də USM zamanı qarın boşluğunda sərbəst mayenin aşkarlanması öd yollarının yatrogen zədələnmələrin ilk əlamətləri kimi hesab edilmişdir. Öd sızması nəticəsində baş vermiş yerli (şək.2) və ümumi ağırlaşmalar müalicə nəticələrini qənaətbəxş etmir.



**Şək.2. Əməliyyat görüntüsü: QXÖY yatrogen zədələnməsi nəticəsində qaraciyəraltı nahiyədən drenaj olunmamış ödü xaric edilməsi**

Göstərilən kateqoriyalı xəstələrdə QXÖY yatrogen zədələnmələrinin erkən diaqnostikası ağırlaşma hallarının və letallıq göstəricilərinin azalması və bununla da müalicə nəticələrin yaxşılaşdırılması üçün əsas şərtlərdən biridir.

26 (54,2%) xəstədə öd yollarının zədələnməsi LXE zamanı baş vermişdir ki, bunlardan 8(16,7%) xəstəyə konversiya icra edilmişdir. Digər 22(45,8%) xəstədə isə yatrogen zədələnmələr AXE zamanı baş vermişdir. Bunlardan 8 nəfərində öd yolu zədələnməsi açıq üsulla aparılan

xoledoxolitotomiya zamanı yaranmışdır. Xoledoxolitotomiya zamanı zədələnmələr Fater məməciyinə pərçimlənmiş daşın xaric edilməsi məqsədi ilə zond və ya qaşıqla manipulyasiyalar, bəzi hallarda nazik divarı və ya 7-8 mm qədər olan genişlənməmiş xoledox üzərində kəsiyin aparılması, eləcə də drenajlanmanın uğursuluğu səbəblərdən yaranmışdır.

İlk əməliyyatdan sonra qarın boşluğuna öd sızması səbəbindən 26(54.2%) xəstədə ağrılar və intoksikasiya əlamətləri, 7 (21,9%) xəstədə qarın boşluğu drenajı və

ya yaradan öd xaric olması, 7 (21,8%) xəstədə qaraciyərin funksional testlərinin yüksəlməsi və 3(9,4%) xəstədə sepsis inkişaf etmişdir. Rutin qaydada xəstələrə abdominal USM, bəzi hallarda abdominal KT və mütləq qaydada MR-xolangiografiya müayinələri aparılmışdır.

Müşahidə edilən 11(22,9%) xəstədə QXÖY yatrogen zədələnmələrindən ilk 1-7 gün məddətində ("təzə" zədələnmələrdə) öd yolları üzərində rekonstruktiv-bərpaedici əməliyyat icra edilmişdir. 4(8,3%) xəstəyə Ru ilgəyində hepatikoyeyunoanostomoz, 8(16,7%) xəstədə bihepatikoyeyunoanostomoz fomalaşdırılmışdır ki, bunlardan 6(12,5%)

xəstədə Couinand modifikasiyası tətbiq edilmişdir.

2 (4,2%) xəstədə ilk əməliyyatda Mirizzi II Tip müəyyən edilmişdir ki, T-vari boru üzərində xoledox divarı bərpa edilmişdir. Digər 2 (4,2%) xəstədə əməliyyatdan sonrakı dövrdə öd kisəsi axarına qoyulmuş klipsin axarın kəsməsinə (1(2,1%) xəstədə) və boşalaraq sürüşməsinə (1(2,1%) xəstədə) görə LXE-dan 2 gün sonra drenaj borudan öd sızması baş vermişdir. Bu xəstələrin Koxer kəsiyi ilə laparotomiya icra edilmiş və kisə axarı güdülü lizisə uğradığından T-vari boru üzərində ümumi öd axarının həmin hissəsi bərpa edilmişdir.



**Şək. 3. Əməliyyat görüntüsü: Ümumi qaraciyər öd axarının klipslə bağlanmış güdülünün görüntüsü.**

2(4,2%) xəstədə isə qaraciyər öd axarının klipslə tam bağlanması və kəsilməsi müşahidə edilmişdir (şək.3).

1 (2,1%) xəstədə açıq əməliyyat zamanı xoledoxolitotomiya geniş olmayan xoledox üzərində aparılmış və diametri kiçik olduğundan T-vari boru ilə xaricə drenaj edilə bilməməsi, eləcə də divarlarının nazik olması və cırılması səbəbindən

xoledoxoenteroanostomoz (Ru üsulu ilə) icra edilmişdir.

Digər klinikada AXE məruz qalmış və xoledoxun kəsilməsi müəyyən edilmiş 2 xəstəyə T-vari boru üzərində ümumi öd axarının bərpasına cəhd olunsa da, tikişlərin yetməzliyi səbəbindən qaraciyərəaltı nahiyəyə drenaj boru yerləşdirilərək, klinikamızda rekonstruktiv

əməliyyata göndərilmişdir. 4 xəstəyə (hepatikus səviyyəsində zədələnmə səbəbindən) həmin əməliyyatda hepatikoenteroanostomoz Braun ilgəyində (2 xəstə) və hepatikoduodenoanastomozlarının (2 xəstədə, xoledox səviyyəsində olan zədələnmə səbəbindən) qoyulması tikiş yetməzliyi ilə səciyyələnmiş və öd peritoniti ilə klinikamıza göndərilmişdir. Ümumiyyətlə digər klinikalarda öd yolu zədələnməsi olan 19(39,6%) xəstəyə zədələnmənin bərpasına yönəlik təkrar əməliyyatlar icra edilmiş və "vəziyyətin düzəldilməsi" cəhdləri uğurlu olmamış, xəstələrin vəziyyəti daha da ağırlaşmışdır.

Müşahidə edilən 3(6,3%) xəstədə LXE sonra drenaj borudan öd sızması baş vermişdir. Aparılan MRT müayinəsində öd yollarının zədələnməsi aşkar olunmamış, bu səbəbdən ERPXQ ilə öd yollarının təftişi, endoskopik papillosfinkterotomiya (ES) və stentlənməsi (10F plastik stent) əməliyyatları icra edilmişdir. Bunlardan 1(2,1%) xəstədə öd kisəsi güdülündən klipsin təziq nəticəsində boşalması səbəbindən öd sızması baş vermişdir. Fater məməciyinə pərçimlənmiş daşın xaric edilmiş, öd yoluna stent yerləşdirilmişdir. Qaraciyəraltı nahiyədə sızmış ödü tam drenaj olması, eləcə də

endoskopik stentlənmədən sonra öd sızması səbəbindən 2 gün sonra xarici drenaj çıxarılmış və xəstələr evə yazılmışdır.

Cədvəl 3-də öd yollarının zədələnmə səviyyəsi və icra edilmiş rekonstruktiv əməliyyat növləri əks edilmişdir. Aşağı hepatikoyeyunostomiyalar bifurkasiyadan aşağı olan hissələrdə formalaşdırılmış anastomozlar nəzərdə tutulmuşdur. Yüksək hepatikoyeyunostomiyalarda isə anastomozun formalaşdırılması üçün sağ və ya sol qaraciyər öd axarları ilə nazik bağırsağ arasında formalaşdırılmış anastomozlar nəzərdə tutulmuşdur.

Bütün hallarda anastomozlar atravmatik sovruşan sentesorb (polidioksanon 3,0-4,0) saplarla tikilmişdir. Anastomoz formalaşarkən öd axarı divarı tam tikişə alınsa da, bağırsağ divarı seroz, əzələ və selikaltı təbəqə səviyyəsində, selikli qişa alınmadan yaxınlaşdırılmışdır. Karkas drenaj üzərində anastomoz bizim tərəfimizdən formalaşdırılmamışdır.

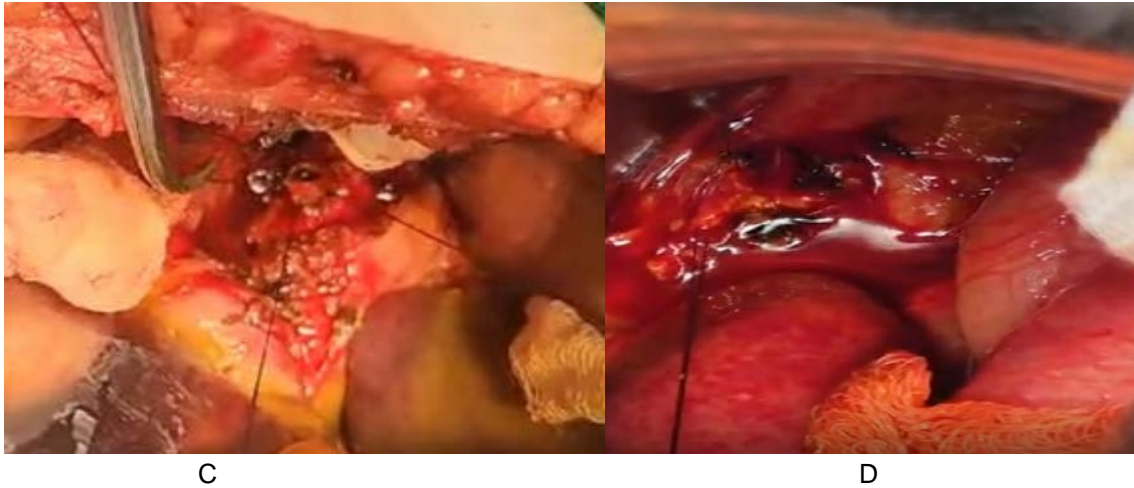
Rekonstruktiv əməliyyatlar müxtəlif variyasiyalarda biliodigestiv anostomozların formalaşmasından ibarət olmuşdur. Standart olaraq, zədələnməmiş öd axarı identifikasiya olunmuş və proksimal istiqamətdə mobilizasiyasına başlanılmışdır.



A



B



C

D

**Şək.4. Əməliyyat görüntüsü: Qaraciyəraltı nahiyədə olan bitişmələrin ayrılması və QXÖY yatrogen zədələnmiş axar güdüllərinin (A,B,C,D) anastomoz üçün hazırlanması**

“Yüksək” zədələnməsi olan 19(39,6%) xəstədə cərrahi müalicə nəticələrinin yaxşılaşdırılması məqsədi ilə sol qaraciyər axarının 1-1,5 sm uzunluqda boylama kəsik aparılmışdır (Hepp- Coinaud yanaşması).

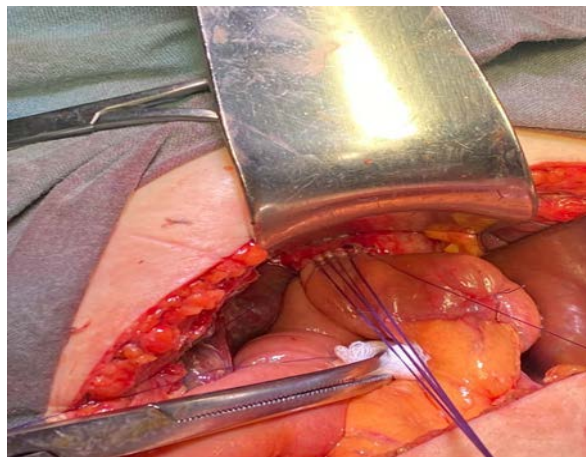
QXÖY proksimal hissəsi hazır edildikdən sonra nazik bağırsağ 60-80 sm uzunluqda Ru üsulu ilə anostomozun formalaşdırılması məqsədi ilə mobilizasiya edilmişdir (şək.4).

Beləliklə, 2 sayılı cədvəldə görüldüyü kimi Hepp- Coinaud yanaşması QXÖY yatrogen zədələnməsi olan 19(39,6%) xəstədə həyata keçirilmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, bifurkasiyadan yuxarı səviyyədə öd axarlarının

anatomiyası fərqli olmuşdur. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən Hepp-Coinaud yanaşmasını xəstələrin 30% nə icra etmək mümkün deyil [10]. Texniki çətinliklər sol qaraciyər axarının IV-cü seqmentə müvafiq yerləşməsindən asılıdır. Axar seqmentin arxa tərəfindən bifurkasiyaya istiqamət alırsa biliodigestiv anastomozun formalaşdırılması mümkün deyil. Axarın ön IV-cü seqmentin önündə yerləşməsi zamanı Hepp-Coinaud yanaşmasını tətbiq etmək olar.

Şəkil 5-də Hepp-Coinaud yanaşması ilə formalaşdırılmış hepatikoyeyunostomiyanın görüntüsü təsvir edilmişdir.



**Şək.5. Əməliyyat görüntüsü: Hepp-Coinaud yanaşması ilə formalaşdırılmış hepatikoyeyunostomiyanın formalaşdırılmasının son mərhələsinin görüntüsü**

Ümumiyyətlə hesab olunur ki, bifurkasiyadan yuxarı zədələnmələr olduqda, biliodigestiv anostomozların formalaşması zamanı qaraciyərdaxili öd axarlarının anatomiyası əməliyyatdaxili xolangioqrafiya ilə öyrənilməlidir. Bunun aparılmasına əsas göstəriş seqmentar öd axarlarının tam və ya hissəvi olaraq ödüün bağırsağa passajının pozulması nəticəsində residivləşən xolangit kimi ağırlaşmanın profilaktikasıdır. Səmərəli rekonstruktiv əməliyyatın aparılması üçün biz “Yol xəritəsi”-ni əməliyyatdan əvvəl MR-xolangioqrafiyanın radioloqla birgə öyrənmişik.

Qeyd etmək lazımdır ki, öd yolları üzərində həyata keçirilən rekonstruktiv əməliyyatlarda biz “karkas” drenaj istifadə edilmədən biliodigestiv anastomozları formalaşdırılmışıq.

Müşahidə edilən xəstələr arasında əməliyyatdaxili ağırlaşmalara rast gəlinməmişdir. Əməliyyatın davam etmə müddəti – 2,5-3 saat təşkil etmişdir.

Əməliyyatdan sonrakı dövrün aparılması rutin qaydada həyata keçirilmişdir. Xüsusi bir proqram kompleksi təyin edilməmişdir. Xəstələrə infuzion, maddələr mübadiləsinin bərpası, antibiotikoterapiya və digər konservativ müalicə təyin edilmişdir. QXÖY yatrogen zədələnmələrinin müalicə nəticələrinin öyrənilməsi yaxın və uzaq dövrlərdə həyata keçirilmişdir. Müalicə nəticələri əməliyyatdan sonrakı ağırlaşmalar və letallıq göstəricilərinə əsasən qiymətləndirilmişdir.

Müşahidənin yaxın dövründə əməliyyatdan sonrakı gedişatın xarakteri aşağıda göstərilən kimi olmuşdur. Yaxın dövrdə xəstələr erkən aktivləşdirilmiş, ortalama 3-4 gün müddətində qaraciyərəltı nahiyəyə qoyulmuş drenaj borudan az həcmdə ödlə qarışıq maye möhtəviyyatının xaric edilməsi məqbul hesab edilmişdir. 3(6,3%)

xəstədə qaraciyərəltı nahiyəyə qoyulmuş drenaj borudan 10-12 gün müddətində davam edən öd sızması müşahidə edilmişdir ki, sonrakı dövrdə drenaj boru mərhələli şəkildə bağlanmış və 18-20-ci günlərdə drenaj boru çıxarılmışdır. Sonrakı dövrün müşahidələrində göstərilən xəstələrdə öd sızması müəyyən edilməmişdir. Dinamik USM müayinələrlə həmin xəstələrdə daxilə toplanma və ya patoloji vəziyyət müəyyən edilməmişdir.

3(6,3%) xəstədə bilioma müəyyən edilmişdir ki, bunlardan yalnız 1 xəstədə perkutan drenləşdirmə ilə bu ağırlaşmanı aradan qaldırmaq mümkün olmuşdur. Digər 2(4,2%) xəstədə bilomanın həcmi kiçik olduğundan konservativ tədbirlərlə həmin sahə sovrulmuşdur. Yara ikincili sağalması 5(10,4%) xəstədə, reaktiv plevrit 6(12,5%) xəstədə qeydə alınmışdır. Müşahidənin yaxın dövründə letallıq halları olmamışdır.

Rekonstruktiv əməliyyatdan sonra xəstələrin klinikada qalması dövrü  $11,2 \pm 2,7$  çarpayı gün təşkil etmişdir.

Uzaq nəticələr öd yolları üzərində aparılmış rekonstruktiv əməliyyatdan 5-10 il müddətində tədqiq edilmiş, spesifik və qeyri-spesifik simptomlara əsasən qiymətləndirilmişdir. Öd yolları üzərində aparılmış rekonstruktiv əməliyyatdan sonrakı uzaq dövrdə spesifik ağırlaşmalar Terblanş tərəfindən təklif olunmuş və klinik təhlillərə əsaslanmış metodika ilə qiymətləndirilmişdir (cədvəl 4).

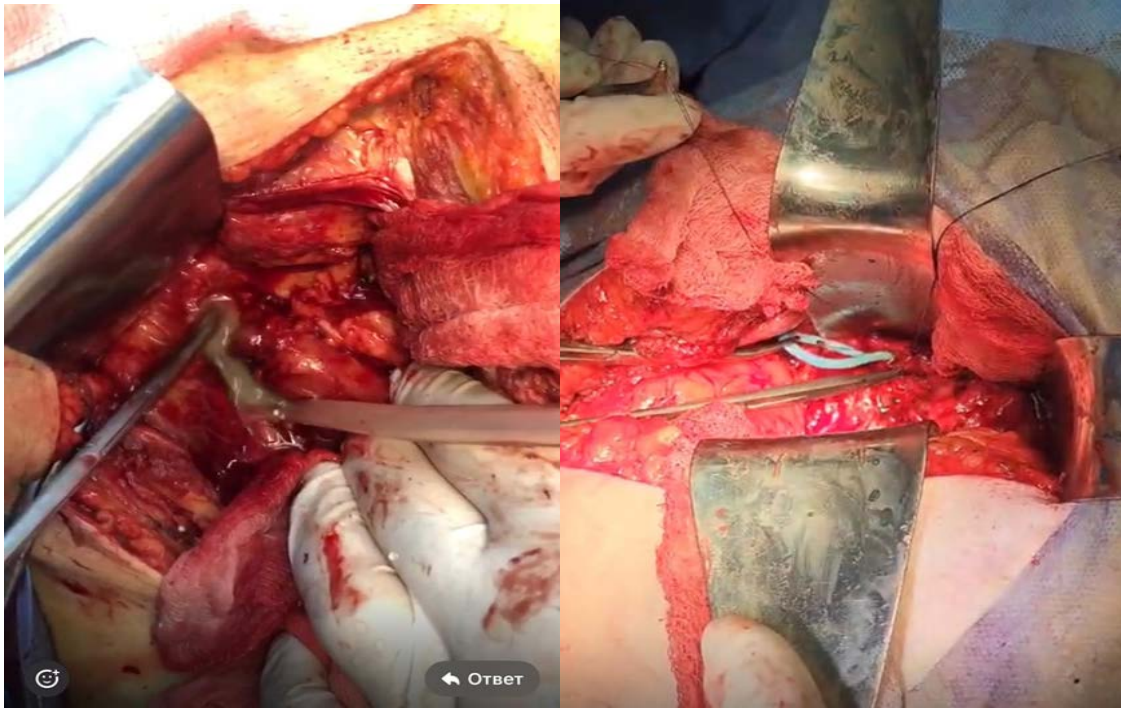
Müqayisəli təhlilin aparılması üçün biz müşahidə olan xəstələri 2 qrupa bölmüşük: I qrup xəstələrə QXÖY yatrogen zədələnmələrinin bərpası klinikada ümumqəbuledilmiş qaydalarla həyata keçirilmişdir, II qrup xəstələrə isə rekonstruktiv biliodigestiv anastomozların formalaşmasında Hepp-Coinaud yanaşması tətbiq edilmişdir.

#### Cədvəl 4. Tədqiq edilən xəstələrin müalicəsinin uzaq dövrdə Terblanş üsulu ilə kliniki simptomların qiymətləndirilməsi nəticələri

	Müşahidə edilən xəstələr (49 xəstə)			
	I qrup (29 xəstə)		II qrup (19 xəstə)	
<b>I DƏRƏCƏ</b> - öd yolları patologiyasını əks edən simptomlar yoxdur, qaraciyərin funksional vəziyyəti (bilitubin və qaraciyər transaminzalarının səviyyəsi ) normadadır.	21	72,4	18	94,7
<b>II DƏRƏCƏ</b> - simptomlar keçicidir, qaraciyərin funksiyaları normaldır.	3	10,3	1	5,3
<b>III DƏRƏCƏ</b> - öd yollarında durğunluq prosesləri ilə əlaqəli simptomlar mövcuddur, qaraciyərin funksional vəziyyətində dəyişikliklər var	2	6,9	--	--
<b>IV DƏRƏCƏ</b> - residivləşən strikturalar fonunda yaranmış simptomlar az invaziv, cərrahi və terapevtik müalicə üsullarının tətbiqini zəruri edir.	3	10,3	--	--

Terblanş üsulu ilə kliniki simptomların qiymətləndirilməsi nəticələri göstərmişdir ki, 39(81,3%) xəstə sağlam (Terblanş üzrə I dərəcə), 4 xəstədə epizodik xolangit əlamətləri (II dərəcə) müşahidə edilmişdir. 2 xəstədə xolangit simptomlarının təkrarlanması səbəbindən uzun müddət antibiotikoterapiya və digər terapevtik yanaşmalar zəruriyyəti yaranmışdır (III dərəcə), 3 xəstədə isə çapıq strikturası yaranmışdır (IV dərəcə) rekonstruktiv əməliyyatdan 4 il sonra müdaxilələrə zəruriyyət yaranmışdır. Bunlardan 2 xəstədə perkutan az invaziv əməliyyatla anastomoz darlığı bujlanma ilə aradan qaldırılmış, 1 xəstədə isə az invaziv üsul

effekt vermədiyindən açıq cərrahi əməliyyata məruz qalmışdır (şək.6). Uzaq dövrdə aparılan müşahidələr və müqayisəli təhlillər fonunda məlum olur ki, Hepp-Coinaud yanaşması ilə həyata keçirilmiş əməliyyatlardan sonra uzaq dövrdə ağırlaşmalar olmamışdır. I qrupa aid olan və bihepatikoyeyunoanastomoz formalaşdırılmış 1(2,1%) xəstədə əməliyyatdan 5 il sonra anastomoz darlığı yaranmış, perkutan transhepatik bujlanma və stentlənmə effekt verməmişdir. Bu səbəbdən biz xəstəyə enterotomiya ilə anastomozun bujlanması, genişləndirilərək perkutan drenajın çıxarılması əməliyyatı icra etmişik (şək.6).



A

B

**Şək.6. Əməliyyat görüntüsü: A- Entrotomiya ilə daralmış anastomozun genişləndirilməsi ilə irinli möhtəviyyatın xaric edilməsi; B – Perkutan yerləşdirilmiş drenajın xaric edilməsi**

Beləliklə, uzaq dövrdə I qrupa aid olan 1(2,1%) xəstədə biliodigestiv anastomoz darlığı müəyyən edilmişdir. Müşahidənin bu dövərində Hepp-coinaud üsulu ilə hepatikoyeyunostomiyadan sonra anastomoz darlığı müəyyən edilməmişdir.

Rekonstruktiv əməliyyatdan sonra 4(8,3%) xəstədə yaranın ikincili sağalması səbəbindən əməliyyatdan sonrakı ventral yırtıq əmələ gəlmişdir ki, bu xəstələr müşahidənin uzaq dövərində hernioplastika əməliyyatına məruz qalmışdılar.

#### YEKUN

Əldə edilən təcrübəyə əsasən qeyd etmək lazımdır ki, xolesistektomiya zamanı QXÖY yatrogen zədlənmə baş verdikdə, sonuncunun aradan qaldırılması üçün cərrahın kifayət qədər təcrübəsi olmadıqda maqistral öd yollarının ilk mərhələdə drenajlanması və sonrakı mərhələdə hepatobiliar əməliyyatlar üzrə ixtisaslı tibb müəssisəsinə xəstənin göndərilməsi məqsədəuyğundur.

QXÖY yatrogen zədlənmələrində rekonstruktiv əməliyyat zamanı Hepp-

Coinaud üsulu ilə hepatikoyeyunostomiya üsulu effektivliyi ilə seçilmişdir. İdeyanın orijinallığı sol qaraciyər axarının sağ axarla birləşdiyi yerdən geniş mobilizasiyasının mümkümlüyünə əsaslanır. Axarın ətraf bitişmələrdən ayrılmasının, eləcə də hepatikoyeyunoanastomozun sol axar hesabına 2-3 sm uzunluqda formalaşdırılmasının mümkünlüyü rekonstruktiv əməliyyatın uzaq dövərində nəticələrin yaxşılaşdırılmasına zəmin yaratmışdır. Belə ki, tədqiq edilən xəstələrdə Hepp-Coinaud üsulu ilə hepatikoyeyunostomiyadan sonrakı uzaq dövrdə (3-5 il) anastomoz darlığı qeydə alınmamışdır.

#### ƏDƏBİYYAT

1. Akici M, Balli E, Yilmaz S. Retrospective evaluation of transhepatic biliary stent placement in patients undergoing hepaticojejunostomy // Pak. J. Med.

- Sci., 2025 Nov;41(11):3033-3037. doi: 10.12669/pjms.41.11.12093.
- Catalin P., Elena-Adelina T. Management of Iatrogenic Bile-Duct Injury After Cholecystectomy, 1995-2025: Systematic Review and Meta-Analysis // *Life (Basel)*, 2025, Dec., 3;15(12):1858. doi: 10.3390/life15121858.
  - Nan-Ak W., Thakerng P. et al. Total Hilar Exposure Maneuver for Repair of Complex Bile Duct Injury // *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2021, Sep., 3;6(1):176-181. doi: 10.1002/ags3.12500.
  - Otto W., Sierdzinski J. et al. Actuarial patency rates of hepatico-jejunal anastomosis after repair of bile duct injury at a reference center. // *J. Clin. Med.* 2022, 11(12):3396. DOI: 10.3390/jcm11123396
  - Patryk K., Sinead C. Timing of surgical repair of bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review // *World J. Hepatol.* 2022, Feb. 27;14(2):442–455. doi: 10.4254/wjh.v14.i2.442
  - Piriianu C., Toma E. et al. Management of Iatrogenic Bile-Duct Injury After Cholecystectomy, 1995-2025: Systematic Review and Meta-Analysis // *Life (Basel)*. 2025, Dec 3;15(12):1858. doi: 10.3390/life15121858.
  - Schreuder A., Nunez Vas B. et al. Optimal timing for surgical reconstruction of bile duct injury: meta-analysis. *BJS Open*. 2020, 4(5):776-86. DOI: 10.1002/bjs5.50321
  - Timerbulatov M., Aziev M. et al. Bile duct reconstruction after failed laparoscopic cholecystectomy (literature review). // *Creative surgery and oncology*. 2023, 13(2):159-164. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-159-164>
  - Venkkatesh S., Karthikeyan S., Sastha A. et al. Long-Term Outcomes Following Surgical Repair for Post-cholecystectomy Biliary Strictures // *Cureus*, 2024, Jul 12;16(7):e64405. doi: 10.7759/cureus.64405.
  - Zhang-Bin Ch., Ding-Wei Xu., Haoyao H. Repeated laparoscopic Roux-en-Y hepaticojejunostomy techniques and pitfalls to watch out with video // *Sci Rep*. 2025., Sep 1;15(1):32221. doi: 10.1038/s41598-025-18113-8.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДИКИ НЕРР-СОУИНАУД В ЛЕЧЕНИИ ЯТРОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Агаев Р.М.<sup>1</sup>, Мамедов А.А.<sup>2</sup>, Кязимов И.Л.<sup>2</sup>, Джафарли Р.Э.<sup>1\*</sup>, Мамедов А.С.<sup>2</sup>,  
Гаджибабаев С.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра II Хирургических заболеваний

<sup>2</sup>Научно-хирургический Центр имени академика М.А. Топчубашова, Баку, Азербайджан

\*E-mail: dr.rasim@yahoo.com

### Резюме

В последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении ятрогенных поражений внепеченочных желчных протоков (ВЖП). Однако, в 10,9-51,2% случаях в отдаленные сроки после реконструктивных операций развиваются рубцовые стриктуры билиодигестивных анастомозов, что делает поиск более эффективных методов лечения. Цель

исследования: сравнительная оценка эффективности гепатикоюностомии по методу Hepp-Couinaud при ятрогенных повреждениях внепеченочных желчных протоков.

Проанализированы результаты лечения 48 пациентов, перенесших реконструктивные операции при ятрогенных повреждениях желчных протоков в период с 2015 по 2025 г. Средний возраст пациентов составил  $45,6 \pm 4,2$  года. У 46 (95,8%) больных ятрогенные повреждения желчных протоков возникли при холецистэктомии (при открытой у 22 (45,8%), лапароскопической у 26 (54,2%) пациентов), у 2 (4,2%) пациентов после резекции желудка. Холангит был выявлен у 19 (39,6%) больных наряду с другими клиническими признаками. Признаки холестаза у этих пациентов были подтверждены биохимическими анализами крови. Степень повреждения оценивалась по классификации Bismut: тип I был определен у 9, тип II — у 7, тип III — у 11 пациентов и тип IV — у 21 пациентjd. Внутривеночная холангиография проводилась только в сочетании с ЭРХПГ (у 6 пациентов). Гепатикоюностомия по методу Hepp-Couinaud была выполнена у 19 пациентов.

Сравнительная оценка результатов лечения в ближайшем и отдаленном периоде показала эффективность гепатикоюностомии по методу Hepp-Couinaud. Оригинальность идеи основана на возможности обширной мобилизации левого печеночного протока из места его соединения с правым протоком. Возможность отделения протока от окружающих спаек, а также формирование гепатикоюноанастомоза диаметром 2-3 см за счет левого протока создали основу для улучшения результатов в отдаленные сроки после реконструктивной операции. Так, в течение 3-5 лет после гепатикоюностомии по методу Hepp-Couinaud стриктур билиодигестивных анастомозов не наблюдали.

**Ключевые слова:** желчные протоки, ятрогенные повреждения, лечение, HEPP-COUINAUD, осложнения, стриктура анастомоза

## THE EFFECTIVENESS OF THE HEPP-COUINAUD METHOD IN THE TREATMENT OF IATROGENIC EXTRAHEPATIC BILE DUCTS INJURES

Agaev R.M.<sup>1</sup>, Mamedov A.A.<sup>2</sup>, Kazimov I.L.<sup>2</sup>, Jafarli R.E.<sup>1\*</sup>, Mamedov A.S.<sup>2</sup>, Hajibabaev S.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Azerbaijan Medical university, II Department of surgical diseases

<sup>2</sup>Scientific Surgical Center in honor of academician M.A.Topchubashov, Baku, Azerbaijan

<sup>1\*</sup>E-mail: dr.rasim@yahoo.com

### Abstract

In recent years, significant progress has been made in the diagnosis and treatment of iatrogenic lesions of the extrahepatic bile ducts. However, in 10.9-51.2% of cases, cicatricial strictures of biliodigestive anastomoses develop in the long term after reconstructive operations, which makes the search for more effective treatment methods. Objective of the study: Comparative evaluation of the effectiveness of hepaticojejunostomy using the Hepp-Couinaud method in iatrogenic injuries of extrahepatic bile ducts.

The treatment results of 48 patients who underwent reconstructive surgeries for iatrogenic bile duct injuries in the period from 2015 to 2025 were analyzed. The average age of the patients was  $45.6 \pm 4.2$  years. In 46 patients (95.8%), iatrogenic bile duct injuries occurred during cholecystectomy (open in 22 (45.8%), laparoscopic in 26 (54.2%) patients), in 2 patients (4.2%) after gastric resection. Cholangitis was detected in 19 patients (39.6%) along with other clinical signs. Signs of cholestasis in these patients were confirmed by biochemical blood tests. The extent of damage was assessed using the Bismuth classification: type I was determined in 9 patients, type II in 7, type III in 11, and

type IV in 21 patients. Intrahepatic cholangiography was performed only in combination with ERCP (in 6 patients). Hepaticojejunostomy using the Hepp-Couinaud method was performed in 19 patients. A comparative assessment of treatment outcomes in the immediate and long-term periods demonstrated the effectiveness of hepaticojejunostomy using the Hepp-Couinaud method. The originality of this approach is based on the ability to extensively mobilize the left hepatic duct from its junction with the right duct. Separating the duct from surrounding adhesions, as well as creating a 2-3 cm diameter hepaticojejunostomy using the left duct, paved the way for improved long-term outcomes after reconstructive surgery. Thus, no biliary strictures were observed 3-5 years after hepaticojejunostomy using the Hepp-Couinaud method.

**Key words:** bile ducts, iatrogenic injury, treatment, HEPP-COUINAUD, complications, anastomotic stricture

## ORIJINAL MƏQALƏ

## AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

**ÇANAĞIN NORMAL VƏ DAR FORMALARINDA UŞAQLIĞIN VƏ YUMURTALIQLARIN ÖLÇÜLƏRİNİN YAŞ MORFODİNAMİKASI**

Xıdırov E.Ə\*, İsayev N.N.

**Xülasə**

Tədqiqatçılar, çanaq formaları ilə boşluqda yerləşən orqanların ölçüləri arasında müəyyən asılılığın olması barədə elmi fikirlər irəli sürürlər. Ədəbiyyat məlumatlarının təhlili göstərir ki, yaş aspekti baxımından tədqiqat işlərinə ehtiyac vardır.

Tədqiqatın məqsədi müxtəlif yaş dövrlərində (gənclik, birinci və ikinci yetkinlik yaşları) çanaq formalarının xarakterik xüsusiyyətləri nəzərə alınmaqla uşaqlıq və yumurtalıqların morfometrik parametrlərinin təhlili və qiymətləndirilməsindən ibarətdir. Tədqiqat işinə müxtəlif yaş dövrlərini əhatə edən 38 çanaq (hər yaş dövrünə aid - 7 normal və 6-6-5 dar), uşaqlıq (sayı-38) və yumurtalıq (sayı-74) preparatları daxil edilmişdir. Tədqiqatda pelviometriya və variasion statistik metodlardan istifadə edilmişdir. Alınan göstəricilərin variasion - statistik təhlili aparılmışdır.

Nəticə. I yetkinlik yaşı dövründə fərqlənən sol yumurtalıqın uzunluq parametri (müvafiq olaraq:  $X_{og}=48,52$  mm və  $X_{og}=31,86$  mm). Bir qədər az fərq sağ yumurtalıqın uzunluq parametri üçün müəyyən olunmuşdur. II yetkinlik yaşı kateqoriyasında həssaslığın artması fonunda ( $0,001 < P < 0,005$ ) əksər morfometrik parametrlərdə (çanağın müxtəlif formalarında) fərqləndirici xüsusiyyətlər fiksə olunmamışdır. Normal və dar çanaq formalarında uşaqlıq və yumurtalıqların ölçülərinin morfodinamikasının yaş aspekti baxımından tədqiqatından əldə etdiyimiz nəticələrə əsaslanaraq belə bir fikir söyləmək olar ki, çanaq formaları ilə qadın çanağı orqanlarının parametrləri arasında qarşılıqlı əlaqə mövcuddur. Beləliklə, aparılan pelviometrik ölçmələr çanaq forması ilə uşaqlıq və yumurtalıqların ölçüləri arasında qarşılıqlı əlaqənin mövcud olduğunu təsdiq edir və bu əlaqə doğuş prosesinin normal gedşinin qiymətləndirilməsi üçün praktik əhəmiyyət daşıyır.

**Açar sözlər:** qadın çanağı, morfometriya, yaş dövrləri, uşaqlıq, yumurtalıqlar.

**GİRİŞ**

Hal-hazırda instrumental müayinə metodu qadın çanaq formalarının, həmçinin

cinsiyyət sistemi orqanlarının formalarını və ölçülərini öyrənməyə zəmin yaradır [2,3]. Çanağın hər hansı bir anatomik çatışmazlığı doğuşun gedşinə və nəticəsinə təsir göstərəcək müxtəlif fəsadlar yaradır. Ona görə də, çanağın, uşaqlıq və yumurtalıqların fərdi və yaş xüsusiyyətləri mama - ginekoloji praktikada doğuş öncəsi klinik taktikanın seçilməsinin proqnostik meyarları hesab olunur [1,6,10]. Tədqiqatçılar çanaq formaları ilə

**Yazışma üçün əlaqə:**

Xıdırov E.Ə\*, İsayev N.N.

Azərbaycan Tibb Universiteti, İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrası, Bakı

\*E-mail:elcinkhidirov@gmail.com



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

uşaqlıq və yumurtalıqların ölçüləri arasında müəyyən asılılığın olması barədə müəyyən nəticələr əldə etmişlər [11,12,14]. Müxtəlif yaş dövrlərində qadın çanağının formalarından asılı olaraq uşaqlıq və yumurtalıqların morfometrik parametrlərinin öyrənilməsinə həsr olunmuş elmi-tədqiqat işi yetərinə aparılmamışdır. Müasir dövrdə bu istiqamətdə elmi-tədqiqatların aparılması üçün kifayət qədər inkişaf etmiş elmi-praktik, maddi-texniki və metodoloji baza mövcuddurki, bu da belə araşdırmaların daha geniş və əsaslandırılmış şəkildə həyata keçirilməsinə imkan yaradır.

Antropometrik tədqiqatlar zamanı çanağın xarici ölçüləri haqqında əldə olunan məlumatlar klinisistlər tərəfindən doğuş prosesinin proqnozlaşdırılmasında geniş istifadə olunur [12, 9, 24]. Bəzi müəlliflər qeyd edirlər ki, çanağın özünün müxtəlif ölçüləri arasında parsial korrelyasiya əlaqələrinin olmasına, həmçinin bu ölçülərlə bədən digər antropometrik parametrləri arasında qarşılıqlı korrelyativ əlaqələrin olmasına diqqət yetirmək əhəmiyyət kəsb etmir [4]. Digər müəlliflər elmi-tədqiqat işlərində doğuş prosesi zamanı risk faktoru kimi anatomik və klinik dar çanaqların əsas rol oynadığını qeyd edirlər [1,16,17,20,19].

Hamilə qadınlarda doğuş prosesinin uzanmasına səbəb olan risk faktoru kimi 20 yaşdan aşağı ana yaşı, böyük çanağın bəzi ölçülərinin normadan kiçik olması, həmçinin ümumi bərabər daralmış və köndələn daralmış çanağın mövcudluğu göstərilir və buna görə də pelviometriyanın aparılmasının son dərəcə vacib olduğu qeyd olunur [8, 21, 22]. Buqayevski K.A. Zəparoje Tibb Universitetinin I-ci kurs tələbələri arasında (130 nəfər) çanağın antropo-morfoloji dəyişikliklərinin əsas xüsusiyyətlərini tədqiq etmişdir [5]. Müayinə olunanlar üç somatip üzrə

araşdırılıb və müxtəlif yaş dövrlərini əhatə etmişdir. Ginekomorf somatipli qızlarda (54 nəfər) yalnız 2 nəfərdə çanağın normal ölçüləri; 3 nəfərdə enli çanaq, 49 nəfərdə isə müxtəlif formalı dar çanaqlar müəyyən olunur. Digər somatiplərdə də anatomik dar çanaqlar arasında köndələn daralmış çanaqlar üstünlük təşkil edir. 14 yaşlı qızlarda uşaqlıq cisminin uzunluğu 41 mm, eni 2 mm, qalınlığı 32 mm, uşaqlıq boynunun uzunluğu isə 22 mm, təşkil edir. Cinsi yetişmə dövründə uşaqlıq armudabənzər formada olur, onun cisminin uzunluğu boynunun uzunluğundan böyük olur [23]. Elmi tədqiqat işləri arasında uşaqlıq və yumurtalıqların ölçü xarakteristikası haqqında ən geniş məlumatlar Sırova O.V tərəfindən verilmişdir. Müəllif 223 qızda antropometrik və kinik müayinələr aparmışdır. Müəyyən etmişdir ki, çanaqları tam formalaşmayan 17-19 yaşlı qızlarda uşaqlıq cisminin uzununa böyüməsi dayanır, ancaq eninə böyüməsi davam edir [25].

Bir sıra alimlər yumurtalıqın morfometrik göstəricilərini yaş xüsusiyyətlərinə görə tədqiq etmişlər. Aparılan müayinələrin nəticələrinə əsasən müəyyən edilmişdir ki, 16-30 yaş qruplarına aid qadınlarda yumurtalıqın uzunluğu 33 mm, eni 19,9 mm, qalınlığı 13,6 mm; 31-45 yaş qruplarında uyğun olaraq 34,3 mm, 22,9 mm, 13,1 mm; 46-55 yaş qruplarında 34,8 mm, 22,8 mm, 15,3 mm təşkil edir. [13, 18, 26, 19]. Digər qrup tədqiqatçıları gənclik (90 nəfər) və yetkinlik (50 nəfər) yaşlarında olan qadınlarda uşaqlığın morfometrik göstəricilərini araşdırmış və normal qadın çanaqlarında uşaqlığın orta uzunluqlu, enli və qalın (58-62-53%): ümumi bərabər daralmış çanaqlarda orta uzunluqlu, enli və divarlarının nazik olmasını müşahidə etmişlər (43-67,5-67,7%) [30,24]. Çanaq boşluğu

orqanlarının morfoloji xüsusiyyətləri müasir dövrdə də tədqiqatçılar tərəfindən tədqiq olunmaqdadır [26, 27, 28, 29].

Ədəbiyyat məlumatlarının təhlili göstərir ki, yaş aspekti baxımından bu istiqamətdə elmi - tədqiqat işlərinin aparılmasına hələ də ehtiyac vardır. Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq biz bu elmi araşdırmanı aparmağı vacib hesab etdik.

**Tədqiqatın məqsədi** müxtəlif yaş dövrlərində (gənclik, birinci və ikinci yetkinlik yaşları) çanaq formalarının xarakterik xüsusiyyətləri nəzərə alınmaqla uşaqlıq və yumurtalıqların morfometrik parametrlərinin təhlili və qiymətləndirilməsindən ibarətdir.

#### **MATERIAL VƏ METODLAR**

Tədqiqat işinə müxtəlif yaş dövrlərini əhatə edən 38 çanaq (hər yaş dövrünə aid 7- normal və 6-6-5 dar), uşaqlıq (sayı-38) və yumurtalıq (sayı-74) preparatları daxil

edilmişdir. Tədqiqatda pelviometriya və variasion statistik metodlardan istifadə edilmişdir. Alınan göstəricilərin variasion-statistik təhlili aparılmışdır.

#### **NƏTİCƏLƏR**

Tədqiqata gənclik yaş qrupuna aid olan (16-20 yaşlı) 7 - normal və 6 – dar çanaq formalarında; 13- uşaqlıq və 26- yumurtalıq preparatları (14- normal çanaqda, 12- dar çanaqda) daxil edilmişdir. Tədqiqatın nəticələrinə görə gənclik yaş qrupuna aid qadınların uşaqlıq və yumurtalıqlarının morfometrik göstəriciləri arasında ən çox fərqlənən uşaqlığın uzununa ölçüləridir.

Normal ölçülü çanaqlarda uşaqlığın uzunluğunun orta göstəricisi  $X_{og}=58,58$  mm olduğu halda; dar çanaq formalarında orta göstərici təxminən 8 mm az olub,  $X_{og}=50,86$  mm, təşkil edir (cədvəl 1).

**Cədvəl 1. 16-20 yaşlı meyitlərdə uşaqlığın və yumurtalıqların morfometrik xarakteristikası (mm).**

Morfometrik əlamətlər	Çanağın formaları	Statistik parametrlər							
		N	X (mm)	S	S(r)	X üçün 95%-li ehtimallıq intervalı		min	Max
						Min	max		
Uşaqlıq cisminin uzunluğu	Dar	6	50,86	2,15	0,81	48,86	52,85	48,5	54,0
	Normal	7	58,58	1,43	0,58	57,08	60,08	56,5	60,5
	Ümumi	13	54,42	4,39	1,22	51,77	57,07	48,5	60,5
Uşaqlıq cisminin eni	Dar	6	23,64	1,44	0,54	22,32	24,97	22,0	26,0
	Normal	7	30,33	2,02	0,82	28,22	32,45	27,5	32,5
	Ümumi	13	26,73	3,84	1,07	24,41	29,05	22,0	32,5
Uşaqlıq divarının qalınlığı	Dar	6	16,14	0,63	0,24	15,56	16,72	15,5	17,0
	Normal	7	19,67	1,63	0,67	17,95	21,38	17,5	21,5
	Ümumi	13	17,77	2,16	0,60	16,47	19,07	15,5	21,5
Uşaqlıq boynunun uzanlığı	Dar	6	17,07	0,84	0,32	16,30	17,85	16,0	18,5
	Normal	7	20,50	1,52	0,62	18,91	22,09	18,5	22,0
	Ümumi	13	18,65	2,12	0,59	17,38	19,93	16,0	22,0
Sol yumurtalığın uzunluğu	Dar	6	32,29	2,60	0,98	29,89	34,69	28,5	36,0
	Normal	7	42,75	3,06	1,25	39,54	45,96	38,5	46,5

	Ümumi	13	37,12	6,06	1,68	33,45	40,78	28,5	46,5
Sağ yumurtalığın uzunluğu	Dar	6	30,79	1,91	0,72	29,02	32,55	28,0	33,0
	Normal	7	42,17	2,75	1,12	39,28	45,05	38,5	45,5
	Ümumi	13	36,04	6,31	1,75	32,22	39,85	28,0	45,5
Sol yumurtalığın eni	Dar	6	18,14	0,85	0,32	17,35	18,93	17,0	19,5
	Normal	7	23,67	3,25	1,33	20,26	27,08	19,5	27,5
	Ümumi	13	20,69	3,60	1,00	18,52	22,87	17,0	27,5
Sağ yumurtalığın eni	Dar	6	18,79	2,04	0,77	16,90	20,67	16,5	21,5
	Normal	7	25,67	2,34	0,95	23,21	28,12	22,0	28,5
	Ümumi	13	21,96	4,14	1,15	19,46	24,46	16,5	28,5
Sol yumurtalığın qalınlığı	Dar	6	14,00	0,71	0,27	13,35	14,65	13,0	15,0
	Normal	7	17,50	1,64	0,67	15,78	19,22	15,0	19,5
	Ümumi	13	15,62	2,16	0,60	14,31	16,92	13,0	19,5
Sağ yumurtalığın qalınlığı	Dar	6	14,11	0,76	0,29	13,41	14,82	13,5	15,5
	Normal	7	17,25	0,94	0,38	16,27	18,23	16,0	18,5
	Ümumi	13	15,56	1,82	0,50	14,46	16,66	13,5	18,5

Qeyd: N-çanaq preparatlarının sayı. X-əlamətlərin orta keyfiyyəti. S-standart kvadratik kənaraxıma. S(sr)- standart kvadratik xəta.

Yumurtalıqların parametrlərində disbalans özünü daha kəskin şəkildə büruzə verir. Bu zaman ən çox fərqlənən uzununa parametrlər olur ki, bu da normal çanaq formalarındakı yumurtalıq ölçülərindən üstün olur. Normal və dar çanaq formalarında sağ yumurtalıqların uzununa ölçülərinin arasındakı göstərici təxminən 1 sm-dən çox olur (11,38 mm). Lakin, sol yumurtalıqların uzununa parametrləri arasında analoji göstərici bir qədər az olur (müvafiq olaraq:  $X_{og}=42,75$  mm;  $X_{og}=32,29$  mm). Qeyd olunan parametrlər üçün dispersiya göstəriciləri öyrənilən digər morfometrik göstəricilərdən fərqlənərək, daha yüksək olması ilə seçilir. Normal ölçülü çanaqlarda sağ yumurtalığın eninə ölçüsü üçün  $S=3,25$ ; sol yumurtalığın uzununa ölçüsü üçün -  $S=3,06$  müəyyən olunur. Tədqiqat zamanı normal və dar çanaq formaları arasında ən az fərq sol yumurtalığın qalınlığı (müvafiq olaraq:  $X_{og}=17,25$  mm və  $X_{og}=14,11$  mm) və uşaqlığın uzunluğunun morfometrik göstəricilərində müşahidə edilmişdir (müvafiq olaraq:  $X_{og}=20,20$  mm və

$X_{og}=17,07$  mm). Dar çanaq formalarında aparılan ölçmələr zamanı öyrənilən morfometrik parametrlər üzrə dispersiya göstəricilərinin nisbətən aşağı olduğu müəyyən edilmişdir ki, bu isə ölçülərin bir-birinə yaxın olduğunu göstərir. Belə ki, sol yumurtalığın parametri üçün dispersiya göstəricisi  $S=0,76$ ; uşaqlığın boynunun uzunluq parametri üçün isə  $S=0,84$  təşkil etmişdir. Əldə olunan nəticələrə əsasən demək olar ki, gənclik yaşı qrupunda normal ölçülü çanaqlarda uşaqlıq və yumurtalıqların morfometrik parametrlərinin variabelliği dar çanaq formaları ilə müqayisədə daha yüksək olur.

I yetkinlik yaşı qrupunda da (21-35 yaş) əvvəlki mərhələdə olduğu kimi 7- normal çanaq və 6-dar çanaq formalarında; 13-uşaqlıq və yumurtalıqların (14-normal çanaqda, 12-dar çanaqda) morfometrik göstəriciləri tədqiq edilmişdir. Bu yaş dövründə normal və dar çanaq formalarında ən çox disbalans yumurtalıqların orta göstəricilərində aşkar edilmişdir. I yetkinlik yaşı dövründə

fərqlənən sol yumurtalıqın uzunluq parametridir (müvafiq olaraq:  $X_{og}=48,52$  mm və  $X_{og}=31,86$  mm). Bir qədər az fərq

sağ yumurtalıqın uzunluq parametri üçün müəyyən olunmuşdur (cədvəl 2).

**Cədvəl 2. 21-35 yaşlı meyitlərdə uşaqlığın və yumurtalıqların morfometrik xarakteristikası (mm).**

Morfometrik əlamətlər	Çanağın Formaları	Statistik parametrlər							
		N	X (mm)	S	S(r)	X üçün 95%-li ehtimallıq intervalı		min	max
						min	max		
Uşaqlıq cisminin uzunluğu	darr	6	58,71	2,75	1,04	56,17	61,26	55,5	62,0
	normal	7	73,50	5,13	2,09	68,12	78,88	65,5	78,5
	ümumi	13	65,54	8,58	2,38	60,35	70,72	55,5	78,5
Uşaqlıq cisminin eni	dar	6	27,43	1,86	0,70	25,71	29,15	25,5	30,0
	normal	7	34,67	2,02	0,82	32,55	36,78	31,5	37,0
	ümumi	13	30,77	4,19	1,16	28,24	33,30	25,5	37,0
Uşaqlıq divarının qalınlığı	dar	6	17,64	1,14	0,43	16,58	18,70	16,0	19,0
	normal	7	21,25	0,94	0,38	20,27	22,23	20,0	22,5
	ümumi	13	19,31	2,13	0,59	18,02	20,59	16,0	22,5
Uşaqlıq boynunun uzunluğu	dar	6	18,50	1,35	0,51	17,25	19,75	16,5	20,0
	normal	7	22,58	0,74	0,30	21,81	23,36	21,5	23,5
	ümumi	13	20,38	2,37	0,66	18,95	21,82	16,5	23,5
Sol yumurtalıqın uzunluğu	dar	6	31,86	3,75	1,42	28,39	35,32	27,0	36,5
	normal	7	48,52	3,75	1,53	44,58	52,45	42,0	52,0
	ümumi	13	39,55	9,36	2,60	33,89	45,20	27,0	52,0
Sağ yumurtalıqın uzunluğu	dar	6	34,00	3,30	1,25	30,94	37,06	30,0	38,0
	normal	7	49,67	5,16	2,11	44,25	55,09	41,5	55,5
	ümumi	13	41,23	9,09	2,52	35,74	46,72	30,0	55,5
Sol yumurtalıqın eni	dar	6	20,43	1,69	0,64	18,86	22,00	18,5	22,5
	normal	7	27,00	0,84	0,34	26,12	27,88	26,0	28,0
	ümumi	13	23,46	3,65	1,01	21,25	25,67	18,5	28,0
Sağ yumurtalıqın eni	dar	6	21,14	2,63	0,99	18,71	23,57	18,0	24,0
	normal	7	27,67	1,37	0,56	26,23	29,10	25,5	29,5
	ümumi	13	24,15	3,96	1,10	21,76	26,55	18,0	29,5
Sol yumurtalıqın qalınlığı	dar	6	14,64	1,41	0,53	13,34	15,94	13,0	16,5
	normal	7	18,97	1,11	0,45	17,80	20,13	17,0	20,0
	ümumi	13	16,64	2,56	0,71	15,09	18,18	13,0	20,0
Sağ yumurtalıqın qalınlığı	dar	6	16,43	1,48	0,56	15,06	17,80	14,0	18,0
	normal	7	19,33	0,68	0,28	18,62	20,05	18,5	20,5
	ümumi	13	17,77	1,89	0,52	16,63	18,91	14,0	20,5

Normal ölçülü çanaqlarda sağ yumurtalığın uzunluğunun orta göstərici  $X_{og}=49,67$  mm olduğu halda; dar çanaq formalarında bu göstərici  $X_{og}=34,00$  mm təşkil edir. I yetkinlik yaşı dövrünə aid normal ölçülü çanaqlarda uşaqlığın uzunluğunun orta göstəricisi  $X_{og}=73,50$  mm olduğu halda: dar çanaq formalarında orta göstərici  $X_{og}=52,7$ mm təşkil edir. Tədqiqat nəticəsində əldə etdiyimiz göstəricilər digər alimlərin nəticələrindən ( qeyd olunan rəqəm göstəricilərinin aşağı olması) bir qədər fərqlənir [8,11]. Yuxarıda qeyd olunan parametrlərin dispersiya göstəriciləri gənclik yaşı qrupunda əldə olunan müvafiq parametrlərin statistik nəticələri ilə müqayisə olunmuşdur. Belə ki, ən çox fərqlənən parametrlərdə dispersiya göstəricilərinin yüksək olması qeydə alınmışdır. Normal ölçülü çanaqlarda sağ yumurtalığın uzunluğunun dispersiya göstəricisi  $S=5,16$ ; uşaqlığın uzunluğunun dispersiya göstəricisi isə  $S=5,13$  təşkil edir.

Normal və dar çanaqlarda ən az dəyişən göstəricilər: sol yumurtalığın qalınlığının (müvafiq olaraq:  $X_{og}=19,33$  mm və  $X_{og}=16,43$  mm) və uşaqlığın cisminin qalınlığının (müvafiq olaraq:  $X_{og}=21,25$  mm və  $X_{og}=17,64$  mm) parametrləri olduğu müəyyən edilmişdir. Minimal dispersiya göstəricisi (yaş aspekti baxımından) sol yumurtalığın qalınlıq, uşaqlığın boynunun uzunluq, sağ yumurtalığın en və uşaqlığın cisminin en parametrlərində müşahidə olunmuşdur. Qeyd olunan morfometrik göstəricilər üzrə dispersiya dəyərlərinin

vahiddən aşağı olması bu parametrlərin yaş qrupları üzrə nisbətən sabit və az dəyişən olduğunu, habelə onların ölçülərində böyük variasiyanın olmadığını və nəticələrin bir-birinə yaxın olduğunu göstərir.

Tədqiqata II yetkinlik yaş qrupuna aid (36-60 yaşlı) 7- normal və 5 - dar çanaq formalarında; 12-uşaqlıq və 24 - yumurtalıq (7- normal çanaqda və 10- dar çanaqda) preparatları daxil edilmişdir. Dar çanaq formalarının az müşahidə olunması öyrənilən parametrlərin dispersiya göstəricilərinə təsir edərək onun artmasına səbəb olmuşdur. Əgər əvvəlki yaş qruplarında yüksək dispersiya göstəriciləri normal ölçülü çanaqlarda müşahidə olunurdusa, bu yaş qrupunda maksimal dispersiya göstəriciləri dar çanaq formalarının bütün parametrlərində müəyyən olunmuşdur. Məsələn, dispersiya göstəriciləri sağ yumurtalığın uzunluğu üçün -  $S=6,67$ ; sol yumurtalığın uzunluğu üçün -  $S=6,41$ ; uşaqlığın cisminin uzunluğu üçün -  $S=6,07$  təşkil edir.

Tədqiqat apardığımız bu yaş qrupunda istər normal, istərsə də dar çanaq formalarında öyrənilən parametrlərin ölçülərində gözlənilməz nəticələr müşahidə olunmuşdur. Ən çox fərqlənən yumurtalıqların uzunluğunun orta ölçüləridir. Belə ki, sol yumurtalığın ölçülərinin (müvafiq olaraq:  $X_{og}=55,70$ mm və  $X_{og}=38,93$  mm); sağ yumurtalığın eyni adlı ölçüləri ilə müqayisədə (müvafiq olaraq:  $X_{og}=55,70$  mm və  $X_{og}=41,43$  mm) artdığı müəyyən olunmuşdur (cədvəl 3).

### Cədvəl 3. 36-60 yaşlı meyitlərdə uşaqlığın və yumurtalıqların morfometrik xarakteristikası (mm).

Morfometrik əlamətlər	Çanağın formaları	Statistik parametrlər						
		N	X (sm)	S	S(r)	X üçün 95%-li ehtimallıq intervalı	min	max

						min	max		
Uşaqlıq cismi uzunluğu	Dar	5	74,79	6,07	2,30	69,17	80,40	65,5	82,5
	Normal	7	85,40	0,42	0,19	84,88	85,92	85,0	86,0
	Ümumi	12	79,21	7,08	2,04	74,71	83,70	65,5	86,0
Uşaqlıq cisminin eni	Dar	5	34,00	2,77	1,05	31,44	36,56	30,0	38,0
	Normal	7	40,60	0,22	0,10	40,32	40,88	40,5	41,0
	Ümumi	12	36,75	3,97	1,15	34,23	39,27	30,0	41,0
Uşaqlıq divarının qalınlığı	Dar	5	19,57	1,90	0,72	17,81	21,33	16,5	22,0
	Normal	7	24,30	1,35	0,60	22,62	25,98	23,0	26,0
	Ümumi	12	21,54	2,93	0,84	19,68	23,40	16,5	26,0
Uşaqlıq boynunun uzunluğu	Dar	5	19,36	1,52	0,57	17,95	20,76	17,0	21,5
	Normal	7	24,00	1,27	0,57	22,42	25,58	22,5	25,5
	Ümumi	12	21,29	2,75	0,79	19,54	23,04	17,0	25,5
Sol yumurtalığın uzunluğu	Dar	5	38,93	6,41	2,42	33,00	44,86	30,0	48,5
	Normal	7	56,20	2,41	1,08	53,20	59,20	52,0	58,0
	Ümumi	12	46,13	10,18	2,94	39,66	52,59	30,0	58,0
Sağ yumurtalığın uzunluğu	Dar	5	41,43	6,67	2,52	35,26	47,60	32,0	51,5
	Normal	7	55,70	1,20	0,54	54,20	57,20	54,0	57,0
	Ümumi	12	47,38	8,88	2,56	41,73	53,02	32,0	57,0
Sol yumurtalığın eni	Dar	5	23,79	2,91	1,10	21,09	26,48	19,5	28,5
	Normal	7	29,80	2,71	1,21	26,44	33,16	25,0	31,5
	Ümumi	12	26,29	4,11	1,19	23,68	28,90	19,5	31,5
Sağ yumurtalığın eni	Dar	5	23,79	3,49	1,32	20,56	27,01	18,5	28,5
	Normal	7	32,00	1,37	0,61	30,30	33,70	30,0	33,5
	Ümumi	12	27,21	5,02	1,45	24,02	30,40	18,5	33,5
Sol yumurtalığın qalınlığı	Dar	5	16,21	1,75	0,66	14,59	17,84	13,5	19,0
	Normal	7	20,90	0,96	0,43	19,71	22,09	19,5	22,0
	Ümumi	12	18,17	2,80	0,81	16,39	19,94	13,5	22,0
Sağ yumurtalığın qalınlığı	Dar	5	16,86	1,41	0,53	15,56	18,16	14,5	18,5
	Normal	7	20,20	1,04	0,46	18,91	21,49	19,0	21,5
	Ümumi	12	18,25	2,11	0,61	16,91	19,59	14,5	21,5

Normal və dar çanaq formalarının müqayisəli təhlili zamanı uşaqlıq cisminin uzunluq parametrləri arasında nəzərəçarpacaq fərqlər müəyyən edilmişdir. Belə ki, dar çanaq formalarında bu parametrin orta göstəricisi  $X_{og}=74,79$  mm olduğu halda, normal çanaq formalarında orta göstərici  $X_{og}=85,40$  mm, təşkil edir. Lakin, az fərqləndirici xüsusiyyət sağ və sol yumurtalıqların qalınlıq parametrlərində müşahidə olunmuşdur.

Müəyyən edilmişdir ki, normal və dar çanaq formalarında sol yumurtalığın qalınlıq göstəriciləri arasındakı fərq təxminən 4 mm təşkil edir (müvafiq olaraq:  $X_{og}=20,20$  mm və  $X_{og}=16,86$  mm). Tədqiq olunan parametrlər üzrə müşahidə olunan az variasiya dispersiya göstəricilərinin də yüksək olmaması ilə xarakterizə olunur. Belə ki, sol yumurtalığın uzunluq parametrində dispersiya göstəricisi dar çanaq formaları üçün:  $S=1,41$ , normal

ölçülü çanaqlar üçün isə  $S=1,04$  müəyyən edilmişdir. Bununla belə, normal ölçülü çanaqlarda uşaqlığın uzunluq və en parametrləri üzrə minimal dispersiya göstəriciləri müşahidə olunur (müvafiq olaraq:  $S=0,42$  və  $S=0,22$ ).

Hesab edirik ki, aparılan tədqiqatlar zamanı əldə olunan nəticələr normal və dar çanaq formalarında uşaqlıq və yumurtalıqların ölçüləri arasında müəyyən fərqləndirici xüsusiyyətlərin mövcud olduğunu təsdiq edir və bu fərqlərin yaş aspekti baxımından (yaş amili ilə əlaqədar) daha qabarıq şəkildə artması müşahidə olunur.

Yuxarıda qeyd olunan statistik göstəricilərə əsaslanaraq hər üç yaş kateqoriyalarında müxtəlif çanaq formalarında kiçik çanaq boşluğu orqanlarının ölçüləri arasında yaranan fərqlərin etibarlılığını qiymətləndirmək məqsədilə dispersion təhlil aparılmışdır. Dispersion təhlilin nəticələri göstərmişdir ki, hər üç yaş kateqoriyaları üzrə normal və dar çanaq formalarında uşaqlıq və yumurtalıqların morfometrik parametrləri statistik baxımdan əhəmiyyətli fərqləndirici xüsusiyyətlərə malikdir ( $P<0,05$ ). Xüsusilə qeyd etmək lazımdır ki, qeyd olunan fərqlər, əsasən, gənclik və birinci yetkinlik yaşları dövrlərini əhatə edir. İkinci yetkinlik yaş kateqoriyasında həssaslığın artmasına baxmayaraq ( $0,001<P<0,005$ ) çanağın müxtəlif formalarında öyrənilən morfometrik parametrlərin əksəriyyətində əhəmiyyətli fərqlər qeydə alınmamışdır.

### **MÜZAKİRƏ**

Tədqiqat işində əldə olunan morfometrik göstəricilər müxtəlif müəlliflərin müvafiq işlərinin göstəriciləri ilə müqayisə olunmuşdur. İlk növbədə qeyd etmək lazımdır ki, aparılan pelviometriya zamanı əldə olunan göstəricilər arasında statistik baxımdan əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir [7]. Yaşlı qadınların yumurtalıqlarının (3 ölçüsü) və uşaqlığın (4

ölçüsü) parametrləri bir çox müəlliflərin qeyd etdiyi oxşar göstəricilərə uyğun olmuşdur [15]. Bizim tədqiqatların nəticələrinə görə uşaqlığın ən böyük ölçüsü onun uzunluğudur ki, bu göstərici də digər müəlliflərin əldə etdiyi müvafiq göstəricilərdən fərqlənir. [11]. Bu məlumatları nəzərə alaraq belə fikir irəli sürmək olar ki, əldə etdiyimiz göstəricilər ilə digər müəlliflərin nəticələri arasında kiçik fərqlər tədqiqata daxil edilmiş materialın yaş diapozonunun daha geniş olması ilə izah oluna bilər. Belə ki, bizim araşdırmaya 16-60 yaşa aid meyitlər daxil edilmişdir ki, bu da yaşla bağlı morfometrik variasiyaların daha geniş spektrdə əks olunmasına səbəb ola bilər.

### **YEKUN**

Aparılan morfometrik müayinələrə əsasən yaş artdıqca uşaqlıq və yumurtalıqların ölçülərində artım tendensiyası müşahidə olunur.

Bu dinamika, xüsusilə, birinci yetkinlik dövründə daha qabarıq nəzərə çarpır, ikinci yetkinlik yaş kateqoriyasında isə morfometrik göstəricilər nisbətən stabilləşir və minimal fərqlərlə səciyyələnir.

Yaşla bağlı morfometrik parametrlərin təhlili göstərmişdir ki, bu göstəricilər normal ölçülü çanaqlarda dəyişkən olduğu halda, dar çanaq formalarında sabit xarakter daşıyır. Eyni zamanda müəyyən olunmuşdur ki, uşaqlığın ölçüləri yumurtalıqlarla müqayisədə daha yüksək dəyişkənliyə malikdir.

### **ƏDƏBİYYAT**

1. Xıdırov, E.Ə., Qanbayeva, Ş.F., İbrahimov, A.Ş. Gənclik yaş dövrünə aid qadın çanaqlarının morfometrik səciyyəsi // – Bakı: Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, – 2017. №4, – s. 203-207.

- <https://www.maamjournal.az/arxiv-nomresi/67/>
2. Авдони́на, А.С. Проблема клинически узкого таза в современном акушерстве // – Минск: Научные стремления, – 2013. № 5, – с. 76-79. <https://cyberleninka.ru/article/n/problem-a-klinicheski-uzkogo-taza-v-sovremennom-akusherstve>
  3. Алексеев, Ю.Д., Иванхина, С.А., Ефимов, А.А. [и др.] Возрастные морфологические изменения органов женской половой системы / // Современные проблемы науки и образования, –Москва: –2016. №.4, –с. 48-53. <https://science-education.ru/article/view?id=24951>
  4. Белкина, А.А., Лукьяненко Р.А. Антропометрические особенности студентов Пензенского Государственного Университета 16-21 года // – Пенза: Вестник Пензенского Государственного Университета, –2017. №1, – с. 49-53.
  5. Бугаевский, К. А. Исследование анатомических и морфологических особенностей костного таза у юных спортсменок, занимающихся вольной борьбой // Материалы X Международной научно-практической конференции, посвященной памяти В.С. Пирусского, –Томск: – 17 ноябрь, –2016, –с.222-227. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28136217>
  6. Буланов М.Н. Б90 Ультразвуковая гинекология: курс лекций в трех томах. Том 2. – М.: Издательский дом Видар М, 2010. – 306 с. [http://vidar.ru/BookImg/Bulanov\\_v2\\_ch1.pdf](http://vidar.ru/BookImg/Bulanov_v2_ch1.pdf)
  7. Гайворонский, И.В., Ниаури, Д.В., Бессонов, Н.Р. Морфологические особенности строения малого таза как предпосылки к развитию пролапса гениталий // – Курск: Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», – 2018. №2, – с. 86-94. <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-osobennosti-stroeniya-malogo-taza-kak-predposylki-k-razvitiyu-prolapsa-genitaliy>
  8. Дунаев, М.Г. Магнитно-резонансная томография в исследовании органов малого таза // Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, –2018. №4-5, – с.38-40.
  9. Захарова, И.С. Органные формы внематочной беременности // Сибирская медицинское обозрение, – Красноярск:– 2018. №3, – с. 105-108.
  10. Калмин, О.В. Изменение антропометрических параметров женщин Пензенского региона последние девять лет // – Самара: Морфологические ведомости, – 2016. №1, – с. 33-40.
  11. Киселевич, М.Ф., Слукина, В.Д., Япринцева, Е.Г. Течение беременности и родов у женщин с узким тазом // – Белгород: Научные ведомости Белгородского государственного университета, – 2012. № 4, – с. 51-54. <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-beremennosti-i-rodov-u-zhenschin-s-uzkim-tazom>
  12. Кокурин, А.В. Конституциональные особенности физической подготовности студентов факультета физической культуры // Фундаментальные исследования, – Москва: – 2012. №5, с. 163-166. <https://fundamentalresearch.ru/ru/article/viewid=29867>
  13. Леванова О.В. Железнов, Л.М. Особенности размеров женского таза в зависимости от типа телосложения и роста // Санкт-Петербург:

- Морфология, 2016, №3. с. 123-125.  
<https://elibrary.ru/item.asp?id=26565677>
14. Мерц, Э.А. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: [в 2 томах] / – Москва: Медпресс-информ, – т.1. – 2011. – 720 с.  
[https://uzi.expert/sites/default/files/DOC\\_S/f7e25357f55ba8a64f23e990dd9d701f.pdf](https://uzi.expert/sites/default/files/DOC_S/f7e25357f55ba8a64f23e990dd9d701f.pdf)
15. Мочалова, М.Н., Пономарева, Ю.Н., Мудров, А.А. Современные методы диагностики и прогнозирования клинического узкого таза // – Новосибирск: Журнал акушерства и женских болезней, – 2016. №15, – с. 82-91.  
<https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-diagnostiki-i-prognozirovaniya-klinicheski-uzkogo-taza>
16. Мудров, В.А., Чацкис, Е.М., Нижегородцева, Д.А. Роль ультразвуковой пельвиометрии в диагностике анатомически клинически узкого таза // – Санкт-Петербург: Журнал акушерства и женских болезней, – 2017. №15, – с. 20-29.  
<https://journals.eco-vector.com/jowd/article/view/7681>
17. Ничипорук, Н.Г. Типологические индивидуальные особенности строения костного таза у взрослых женщин в норме и при пролапсе тазовых органов: / дис. кандидата медицинских наук. / – Санкт-Петербург, 2019. – 82 с.  
<https://www.dissercat.com/content/tipologicheskie-i-individualnye-osobennosti-stroeniya-kostnogo-taza-u-vzroslykh-zhenshchin>
18. Нурадилова, Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительные заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста // – Казань: Вестник Казанского медицинского университета, – 2015. №4, – с.23-26.  
<https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-problemu-vospalitelnyh-zabolevaniy-organov-malogo-taza-u-zhenshchin-reproduktivnogo-vozrasta-obzor-literatury>
19. Чернуха, Е.А. Анатомически и клинически узкий таз // – Москва: Справочник фельдшера и акушерки, – 2016. №6, – с. 25-32.
20. Черный, О.В. Таз с анатомической и акушерской точки зрения. Плод как объект родов / Краснодар: Издательство Краснодарского государственного медицинского университета, – 2016. – 26 с.  
<https://www.ksma.ru/cms/files/metodichka%20taz.pdf>
21. Шмедьк, Н.Ю., Труфанов, Г.Е., Вихтинская, И.А. Магнитно-резонансная пельвиометрия: диагностика риска клинически узкого таза и дистонии плечиков в конце третьего триместра беременности / – Москва: Проблемы женского здоровья, – 2014. № 1, – с. 44-51.  
<https://elibrary.ru/item.asp?id=22591852&ysclid=mhj0abf7m2831936106>
22. Шмедьк, Н.Ю., Рязанов, В.В., Козловский, С.Н. Классификация различных форм суженного таза у беременных по данным магнитно-резонансной пельвиометрии // – Москва: Российский электронный журнал лучевой диагностики, – 2014. № 2, – с. 191-192.  
<http://www.rejr.ru/volume/14/rad14.pdf>
23. Смелов, С.В. Закономерности топографо-анатомических взаимоотношений подбрюшных структур таза / – Чебоксары: Вестник Чувашского университета, – 2013.

- №3, – с. 506-511.  
<https://cyberleninka.ru/article/n/zakonostnosti-topografo-anatomicheskikh-vzaimootnosheniy-podbryushinnyh-struktur-zhenskogo-taza/viewer> 25.
24. Стрелкович Н.Н., Медведова, Н.Н., Котиков, А.Р. Конституциональные особенности формы таза женщин города Красноярска с учетом вектора времени // – Красноярск: Сибирское медицинское обозрение, – 2015. №1, –с. 51-54.  
<https://cyberleninka.ru/article/n/konstitutsionalnye-osobennosti-formy-taza-zhenschin-goroda-krasnoyarska-s-uchetom-vektora-vremeni>
25. Сырова, О.В., Загоровская, Т.М., Андреева, А.В. Взаимосвязь антропометрических параметров с размерами таза у девушек 17-19 лет // – Санкт-Петербург: Морфология, – 2008. №3, – с. 45–47.
26. Belogolovsky, I. The Effectiveness of Exercise in Treatment of Pregnancy Related Lumbar and Pelvic Girdle Pain: A Meta-Analysis and Evidence-Based Review // *Journal of Women's Health Physical Therapy*. – 2015. 39( 2), – р.53-64.  
[https://www.researchgate.net/publication/282629407\\_The\\_Effectiveness\\_of\\_Exercise\\_in\\_Treatment\\_of\\_Pregnancy-related\\_Lumbar\\_and\\_Pelvic\\_Girdle\\_Pain](https://www.researchgate.net/publication/282629407_The_Effectiveness_of_Exercise_in_Treatment_of_Pregnancy-related_Lumbar_and_Pelvic_Girdle_Pain)
27. Camomilla, V., Bonci, T., Cappozzo, A. Soft tissue displacement over pelvic anatomical landmarks during 3-D hip movements // *J Biomech*. 2017, Sep 6(62), – р. 14-20.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2017.01.013>
28. Desseauve, D. New approaches for assessing childbirth positions. // *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. – 2017. Feb;46(2), – р. 189-195.  
<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2016.10.002>
29. David, L., Yorkum, L., Wilson, P. Ultrasonographic determination of transvaginal and transabdominal ovarian volume in port Harcourt, Rivers state // *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences*, – 2019. 6(3), – р. 37-40.  
[https://www.researchgate.net/publication/331593682\\_ultrasonographic\\_determination\\_of\\_transvaginal\\_and\\_transabdominal\\_ovarian\\_volume\\_in\\_port\\_harcourt\\_rivers\\_state](https://www.researchgate.net/publication/331593682_ultrasonographic_determination_of_transvaginal_and_transabdominal_ovarian_volume_in_port_harcourt_rivers_state)
30. Kolesova, O. Vetra, J. Predictors of the narrowest pelvic cavity diameter in live females and males // *Papers on Anthropol*. – 2013. 13, – р. 96-103.  
<https://doi.org/10.12697/poa.2013.22.10>

## ВОЗРАСТНАЯ МОРФОДИНАМИКА МАТКИ И ЯИЧНИКОВ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ И УЗКОЙ ФОРМЕ ТАЗА

Хыдыров Э.А. \*, Исаев Н. Н.

*Азербайджанский медицинский университет, Кафедра анатомии человека и медицинской терминологии, Баку*

\*E-mail: [elcinkhidirov@gmail.com](mailto:elcinkhidirov@gmail.com)

### Резюме

Исследователи выдвинули научные идеи о существовании определенной зависимости между формами таза и размерами органов, расположенных в его полости. Анализ литературных

данных показывает необходимость проведения исследований с учетом возрастного аспекта. Цель исследования – анализ и оценка морфометрических параметров матки и яичников с учетом характерных особенностей форм таза в разном возрасте (подростковый возраст, первый и второй период зрелого возраста). В исследование было включено 38 препаратов таза (7 нормальных и 6-6-5 узких для каждого возрастного периода), матки (38) и яичников (74), охватывающих разные возрастные периоды. В исследовании использовались пельвиометрия и вариационные статистические методы. Был проведен вариационный статистический анализ полученных показателей.

В первом периоде зрелого возраста выявлено значимое различие длины левого яичника (соответственно:  $X_{ог} = 48,52$  мм и  $X_{ог} = 31,86$  мм). Несколько меньшая разница отмечена для длины правого яичника. Во втором периоде зрелого возраста, несмотря на повышение чувствительности ( $0,001 < p < 0,005$ ), отчетливые морфометрические различия между различными формами таза не установлены. На основании возрастного анализа морфодинамики матки и яичников при нормальной и узкой форме таза можно сделать вывод о наличии взаимосвязи между формой таза и морфометрическими параметрами органов женского таза.

**Заключение.** Проведённые пельвиметрические измерения подтверждают существование корреляции между формой таза и размерами женских репродуктивных органов. Данная взаимосвязь имеет практическое значение для оценки нормального течения родового процесса.

**Ключевые слова:** женский таз, морфометрия, возрастные периоды, матка, яичники.

## AGE-RELATED MORPHODYNAMICS OF THE UTERUS AND OVARIES IN NORMAL AND NARROW PELVIC FORMS

*Khidirov E.A\*, Isaev N.N.*

*Azerbaijan Medical University, Department of Human Anatomy and Medical Terminology, Baku*

*\*E-mail: [elcinkhidirov@gmail.com](mailto:elcinkhidirov@gmail.com)*

**Abstract** Researchers have proposed a relationship between pelvic shape and the size of the organs located within it. An analysis of the literature demonstrates the need for age-specific studies. The aim of this study is to analyze and evaluate the morphometric parameters of the uterus and ovaries, taking into account the characteristic features of pelvic shape at different ages (adolescence, I and II periods of adulthood). The study included 38 preparats of pelvis (7 normal and 6-6-5 narrow for each age period), preparats of uterus (38), and preparats of ovaries (74), covering various age periods. Pelviometry and statistical variation analysis were used. A statistical variation analysis was performed on the obtained parameters. In the first adulthood period, a significant difference was noted in the length of the left ovary (respectively:  $X_{ог} = 48.52$  mm and  $X_{ог} = 31.86$  mm). A slightly smaller difference was observed for the length of the right ovary. In the second adulthood stage, despite increased sensitivity ( $0.001 < p < 0.005$ ), no distinct morphometric differences were identified across various pelvic forms. Based on the age-related analysis of uterine and ovarian morphodynamics in normal and narrow pelvises, it can be concluded that pelvic morphology is correlated with the morphometric parameters of female pelvic organs.

**Conclusion.** The pelvimetric measurements confirm the existence of a relationship between pelvic form and the dimensions of female reproductive organs. This relationship holds practical importance for assessing the normal course of childbirth.

**Keywords:** female pelvis, morphometry, age periods, uterus, ovaries.

## ORIJINAL MƏQALƏ

## AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

## AZƏRBAYCANDA YAŞAYAN ST ELEVASIYASIZ MIOKARD İNFARKTI VƏ KORONAR ARTERİYALARIN ÇOXDAMARLI ZƏDƏLƏNMƏSİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ XIII (FXIII) KOAGULYASIYA FAKTORUNUN GEN POLIMORFİZMI

Xəlilov Ş.C., Əzizov V.Ə., Muradova S.R., Şirəliyeva G.Ş., İbadova F.Ə., Hacıyeva S.Z., Qəribova K.A., Şahmarova V.N.

### Xülasə

Bu məqalədə Azərbaycanda yaşayan, ST seqmentinin qalxması olmadan miokard infarktı (NSTEMİ) və koronar arteriyaların çoxdamarlı zədələnməsi olan xəstələrdə FXIII geninin polimorfizminin qiymətləndirilməsinin nəticələri təqdim edilmişdir. F13A1 geninin G103T polimorfizminin paylanmasının təhlili ardıcıl şəkildə aparılmışdır: ümumi seçmədə, klinik qruplar arasında (obstruktiv NSTEMİ və qeyri-obstruktiv — MINOCA), həmçinin koronar zədələnmənin xarakteri nəzərə alınmaqla. Ümumi seçmədə (n=200) G/G genotipi üstünlük təşkil etmişdir (69,0%), G/T heterozigot variantının tezliyi 26,5%, T/T homozigot variantının tezliyi isə 4,5% təşkil etmişdir. G allelinin tezliyi 82,25%, T allelinin tezliyi isə 17,75% olmuşdur.

Obstruktiv NSTEMİ olan xəstələr qrupunda damar zədələnməsinin artması ilə G/G genotipinin tezliyinin azalması (bir damarlı zədələnmədə 74,5%-dən iki damarlı zədələnmədə 65,1%-ə və üç damarlı zədələnmədə 41,7%-ə qədər) və G/T genotipinin tezliyinin artması (17,6%-dən 30,2%-ə və 58,3%-ə qədər) müşahidə olunmuşdur. MINOCA olan xəstələr qrupunda da oxşar tendensiya qeydə alınmışdır: G/G genotipinin tezliyi azalmış (85,4% → 66,7% → 37,5%), G/T genotipinin tezliyi isə artmışdır (14,6% → 23,3% → 62,5%). F13A1 geninin G103T polimorfizminin NSTEMİ olan xəstələrin kompleks müayinəsinə daxil edilməsi xəstəliyin patogenezinin daha dərinəndən araşdırılmasına və diaqnostika və müalicədə fərdiləşdirilmiş yanaşmaların formalaşdırılmasına töhfə verə bilər.

**Açar sözlər:** ST elevasiyasız miokard infarktı, obstruksiya, XIII laxtalanma faktoru, *F13A1 geni*, G103T polimorfizmi

### GİRİŞ

Metabolik və iltihabi amillərlə yanaşı, ST elevasiyasız miokard infarktının (NSTEMİ –

non ST elevation Myocardial Infarction) patogenezinə genetik meyillilik, xüsusilə hemostaz sisteminin xüsusiyyətləri mühüm rol oynayır. XIII laxtalanma faktoru fibrin laxtasının stabilizə edilməsində və trombonun formalaşmasında iştirak edir ki, bu da onun koronar trombotik ağrılaşmaların inkişafındakı əhəmiyyətini müəyyən edir. FXIII geninin polimorf variantları fermentin

### Yazışma üçün əlaqə:

Xəlilov Ş.C., Əzizov V.Ə., Muradova S.R., Şirəliyeva G.Ş., İbadova F.Ə., Hacıyeva S.Z., Qəribova K.A., Şahmarova V.N.

Azərbaycan Tibb Universiteti, I daxili xəstəliklər kafedrası, Bakı

\*E-mail: gunay.shiraliyeva77@gmail.com



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

funksional aktivliyinə, formalaşan trombusun strukturuna və nəticə etibarilə miokard infarktının klinik gediş xüsusiyyətlərinə, trombotik ağırlaşmaların riskinə və reperfüziya strategiyalarının effektivliyinə təsir göstərə bilər. Bu məsələ çoxdamarlı koronar arteriya zədələnməsi olan xəstələrdə xüsusi klinik əhəmiyyət kəsb edir; belə xəstələrdə trombotik komponent miokardın işemik zədələnməsinin inkişafında mühüm rol oynayır [1-3].

Hazırkı tədqiqatın əsas yeniliyi F13A1 geninin Val34Leu polimorfizminin NSTEMİ xəstələrində koronar zədələnmənin müxtəlif klinik fenotipləri – obstruktiv və qeyri-obstruktiv (MINOCA) formalar üzrə müqayisəli təhlilində, eləcə də zədələnmiş damarların sayına görə stratifikasiya əsasında qiymətləndirilməsindədir. Mövcud ədəbiyyatda bu aspektlər məhdud şəkildə işıqlandırılmışdır.

Tədqiqatın məqsədi milliyyətə azərbaycanlı, NSTEMİ və çoxdamarlı koronar arteriya zədələnməsi olan xəstələrdə F13A1 geninin G103T (Val34Leu) polimorfizminin qiymətləndirilməsi idi.

## **MATERIAL VƏ METODLAR**

Tədqiqata NSTEMİ diaqnozu ilə, koronar damarların obstruktiv və qeyri-obstruktiv zədələnməsi (MINOCA – Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Artery) olan 200 xəstə daxil edilmişdir. Tədqiqata daxiləlmə meyarları aşağıdakılardan ibarət olmuşdur: 18 yaşdan yuxarı yaş; ST segmentinin elevasiyası olmayan miokard infarktı klinik diaqnozu ilə hospitalizasiya; miokard işemiyasının klinik simptomlarının olması (döş sümüyü arxasında ağrı, döş qəfəsində sıxılma hissi, təngnəfəslik və ya onların ekvivalentləri); miokard nekrozunun kardiospesifik biomarkerlərinin (troponin I və ya T) səviyyəsinin normanın yuxarı həddinin 99-cu persentilindən yüksək

olması və xarakterik dinamikasının müşahidə edilməsi; elektrokardiogramda işemik dəyişikliklərin olması (ST segmentinin depressiyası, T dişciyinin inversiyası və ya bu dəyişikliklərin dinamikası); hospitalizasiya dövründə koronar angiografiyanın aparılması; xəstənin tədqiqatda iştirakı üçün məlumatlandırılması ilə imzalanmış razılığının olması. Koronar angiografik müayinə aparıldıqdan sonra tədqiqata daxil edilən bütün xəstələr koronar arteriyaların zədələnmə xarakterindən asılı olaraq iki qrupa bölünmüşdür. Birinci qrupa (n=106) koronar arteriyaların obstruktiv zədələnməsi fonunda NSTEMİ xəstələr daxil edilmişdir. Bu qrupa aid edilmə meyarı koronar angiografiya nəticələrinə əsasən iri epikardial koronar arteriyalardan ən azı birində hemodinamik cəhətdən əhəmiyyətli  $\geq 50\%$  stenozun aşkar edilməsi olmuşdur. İkinci qrupu (n=94) koronar arteriyaların obstruktiv zədələnməsi olmayan miokard infarktlı (MINOCA) xəstələr təşkil etmişdir. Bu qrupa klinik və laborator olaraq miokard infarktı əlamətləri olan, lakin koronar angiografiya nəticələrinə əsasən koronar arteriyalarda hemodinamik cəhətdən əhəmiyyətli stenozu olmayan (bütün koronar arteriyalarda  $< 50\%$ ) və kardiospesifik biomarkerlərin yüksəlməsinə səbəb ola biləcək digər aşkar səbəbləri olmayan xəstələr aid edilmişdir. F13A1 geninin G103T (Val34Leu) polimorfizminin genotiplənməsi real vaxt rejimində (real-time PCR) polimeraza zəncirvari reaksiya (PZR) üsulu ilə, spesifik praymerlər və flüoresent zondlardan istifadə etməklə aparılmışdır. F13A1 geninin Val34Leu polimorfizmi klassik patogen mutasiyalara aid deyil, lakin XIII faktorun aktivləşmə kinetikasına və fibrin laktasının xüsusiyyətlərinə təsir göstərən funksional əhəmiyyətli variantdır. G/G

(Val/Val) genotipi vəhşi tip (wild type) kimi qiymətləndirilir, G/T (Val/Leu) və T/T (Leu/Leu) genotipləri isə F13A1 geninin Leu34 polimorf allelinin mövcudluğunu əks etdirir. Beləliklə, G/T — heterozigot variant, T/T isə Leu alleli üzrə homozigot variantdır. Əldə olunan məlumatların statistik işlənməsi tibbi statistikanın standart metodlarından istifadə edilməklə IBM SPSS Statistics (versiya 26.0, ABŞ) və Microsoft Excel proqram paketləri vasitəsilə aparılmışdır.

### NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ

F13A1 geninin G103T polimorfizminin paylanması mərhələli şəkildə təhlil edilmişdir: ümumi seçmədə, klinik qruplar arasında (obstruktiv STE-sızMİ və MINOCA), həmçinin koronar zədələnmənin xarakteri nəzərə alınmaqla.

Aparılan təhlil zamanı tədqiq olunan seçmədə FXIII geninin genotip və allel paylanmasının müəyyən tezliyi aşkar edilmişdir. Ümumi xəstə seçməsində (n=200) G/G genotipi üstünlük təşkil etmişdir (69,0%), G/T heterozigot variantın tezliyi 26,5%, T/T homozigot variantın tezliyi isə 4,5% olmuşdur. G allelinin tezliyi 82,25%, T allelinin tezliyi isə 17,75% təşkil etmişdir. Genotiplərin paylanması Hardi-Vaynberq tarazlığına uyğun olmuşdur ( $p>0,05$ ), bu da seçmədə əhəmiyyətli təhriflərin olmadığını göstərir.

F13A1 geninin G103T polimorfizminin genotip və allel paylanmasının obstruktiv koronar arteriya zədələnməsi olan xəstələr və MINOCA qrupları arasında müqayisəli təhlili statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərqlər aşkar etməmişdir (cədvəl 1).

**Cədvəl 1. Tədqiqat qruplarında F13A1 geninin G103T (Val34Leu) polimorfizminin genotip və allel paylanması**

Göstərici	Obstruktiv STE-sız Mİ xəstə qrupu (n=106)		Qeyri-obstruktiv STE-sız Mİ / MINOCA xəstə qrupu (n=94)	
	n	%	n	%
Genotiplər:				
G/G (Val/Val)	71	66,98	67	71,28
G/T (Val/Leu)	29	27,36	24	25,53
T/T (Leu/Leu)	6	5,66	3	3,19
Cəmi	106	100	94	100
Allellər				
G	171	80,66	158	84,04
T	41	19,34	30	15,96
Cəmi	212	100	188	100

Dominant model üzrə (G/G genotipi ilə T allelinin daşıyıcılarının müqayisəsi) aparılan təhlil qruplar arasında statistik əhəmiyyətli fərqlər aşkar etməmişdir (OR=0,82; 95% CI 0,45–1,49;  $p=0,43$ ). Allel tezliklərinin təhlili zamanı da oxşar nəticələr əldə olunmuşdur (OR=0,79; 95% CI 0,47–1,33;  $p=0,38$ ). Bu nəticələr F13A1 geninin G103T (Val34Leu) polimorfizmi ilə koronar arteriyaların obstruktiv zədələnməsi

arasında etibarlı assosiasyanın olmadığını göstərir. Göründüyü kimi, statistik fərqlər mövcud deyil, lakin  $OR<1,0$  istiqamətində müəyyən tendensiya müşahidə olunur. Statistik əhəmiyyət əldə olunmasa da, müşahidə olunan meyl yalnız hipotez yaradan nəticə kimi qiymətləndirilməlidir və əlavə tədqiqatlarda təsdiq tələb edir.

Aparılmış təhlil göstərmişdir ki, tədqiq olunan qruplarda F13A1 geninin G103T

(Val34Leu) polimorfizminin genotip və allel paylanması baxımından obstruktiv koronar zədələnməsi olan xəstələrlə MINOCA xəstələri arasında statistik əhəmiyyətli fərqlər yoxdur. Xüsusilə, dominant model üzrə şanslar nisbəti –  $OR=0,82$  ( $p=0,43$ ), allel tezlikləri üzrə isə  $OR=0,79$  ( $p=0,38$ ) olmuşdur ki, bu da qeyd olunan polimorfizmin STE-sızMI zamanı koronar zədələnmənin xarakteri ilə əlaqəli olmadığını göstərir.

Əldə olunan nəticələr F13A1 geninin Val34Leu polimorfizminin patogen deyil, funksional genetik variant olmasına dair mövcud elmi təsəvvürlərlə uyğunluq təşkil edir. Məlumdur ki, Val34Leu əvəzlənməsi XIII faktorun trombin vasitəsilə aktivləşmə sürətinə, həmçinin fibrin laxtasının formalaşmasına və strukturuna təsir göstərir. Xüsusilə, Leu allelinin daşıyıcılığı FXIII-nin daha sürətli aktivləşməsi və daha az sıx fibrin şəbəkəsinin yaranması ilə əlaqələndirilir ki, bu da bəzi tədqiqatlarda trombotik riskin potensial azalması ilə izah olunur [1, 4, 5].

Bu baxımdan, daha aydın aterotromboz ilə xarakterizə olunan obstruktiv koronar zədələnməsi olan xəstələrdə T allelinin daha aşağı tezliyi gözlənilə bilər. Lakin bu tədqiqatda belə bir tendensiya yalnız zəif şəkildə müşahidə olunmuş ( $OR<1$ ) və statistik əhəmiyyətə çatmamışdır. Bu isə həmin polimorfizmin koronar aterosklerozun makroskopik təzahürlərinə təsirinin məhdud ola biləcəyini göstərir.

Qruplar arasında əhəmiyyətli fərqlərin olmaması həmçinin STE-sızMI-nin multifaktorial təbiəti ilə izah oluna bilər. Koronar arteriyaların obstruktiv zədələnməsi aterosklerotik remodelasiya, iltihab, endotelial disfunksiya və tromboz daxil olmaqla kompleks mexanizmlərin təsiri altında formalaşır. Bu fonda hemostaz sistemine aid ayrı-ayrı genetik variantların, o cümlədən F13A1-in rolu nisbətən az ola

və digər patogenetik mexanizmlərin təsiri ilə zəifləyə bilər.

MINOCA xəstələri qrupu xüsusi maraq doğurur, çünki bu vəziyyətin patogenezi heterogendir və mikrovaskulyar disfunksiya, koronar spazm, tromboemboliya və koagulyasiya pozğunluqlarını əhatə edir. Nəzəri olaraq, Val34Leu polimorfizmi fibrin xüsusiyyətlərinə təsir etməklə bu qrupda daha mühüm rol oynaya bilər. Lakin genotip və allel tezlikləri arasında fərqlərin olmaması göstərir ki, bu genetik variant MINOCA-nın inkişafında əsas müəyyənləşdirici amil deyil.

Bununla yanaşı, T/T homozigot genotipinin aşağı tezliyi (ümumi seçmədə 4,5%) statistik gücü məhdudlaşdırır və zəif assosiasiyaların aşkarlanmasını çətinləşdirə bilər. Bu səbəbdən dominant modelin (G/T və T/T birləşdirilməsi) istifadəsi əsaslıdır, lakin bu yanaşmada da əhəmiyyətli fərqlər müəyyən edilməmişdir. Beləliklə, əldə olunan nəticələr göstərir ki, F13A1 geninin G103T (Val34Leu) polimorfizmi STE-sız MI xəstələrində koronar arteriyaların obstruktiv zədələnməsinin formalaşmasına əhəmiyyətli təsir göstərmir. Bununla belə, obstruktiv qrupda T allelinin tezliyinin azalmasına meyil onun mümkün protektiv təsirini əks etdirə bilər və bu məsələ daha geniş seçmələrdə, əlavə klinik-laborator göstəricilər nəzərə alınmaqla gələcək tədqiqatlarda öyrənilməlidir.

Koronar zədələnmənin dərəcəsinə görə stratifikasiya zamanı zədələnmiş damarların sayı artdıqca T allelinin (G/T və T/T genotipləri) daşıyıcılığının artmasına meyil müəyyən edilmişdir. Obstruktiv STE-sız MI qrupunda bu asılılıq sərhəd səviyyəsində olmuşdur ( $OR=0,51$ ;  $p=0,06$ ), MINOCA xəstələrində isə statistik əhəmiyyətli olmuşdur ( $OR=0,22$ ;  $p=0,01$ ). Bu isə F13A1 geninin G103T

polimorfizminin, xüsusilə qeyri-obstruktiv patologiya şəraitində, daha geniş yayılmış koronar zədələnmənin formalaşmasında mümkün rolunu göstərə bilər.

Obstruktiv STE-sızMI olan və bir, iki və üç

damar zədələnməsi müşahidə edilən xəstələrdə F13A1 geninin polimorfizminin nəticələri cədvəl 2-də təqdim olunmuşdur.

**Cədvəl 2. Obstruktiv STE-sız MI zamanı F13A1 geninin G103T (Val34Leu) polimorfizminin bir- və çoxdamarlı zədələnməsi olan xəstələr arasında paylanması**

Damarların sayı	Genotiplər	n	%
1 damar (n=51)	G/G	38	74,51
	G/T	9	17,65
	T/T	4	7,84
2 damar (n=43)	G/G	28	65,12
	G/T	13	30,23
	T/T	2	4,65
3 damar (n=12)	G/G	5	41,67
	G/T	7	58,33
	T/T	-	-

Obstruktiv STE-sız MI olan xəstələr qrupunda G/G genotipinin tezliyinin bir damar zədələnməsi zamanı 74,5%-dən iki damar zədələnməsi zamanı 65,1%-ə və üç damar zədələnməsi zamanı 41,7%-ə qədər azaldığı müşahidə olunur. Bununla yanaşı, G/T genotipinin tezliyində artım qeyd olunur: 17,6% → 30,2% → 58,3%.

MINOCA xəstələri qrupunda da oxşar tendensiya müşahidə olunur — G/G genotipinin azalması (85,4%→66,7%→37,5%) və G/T genotipinin artması (14,6%→23,3%→62,5%). Həm I-c, həm də II-ci qruplarında alt qrupların azsayılı olması (n=12 və n=16) və T/T genotipinin demək olar ki, müşahidə olunmaması səbəbindən alt qruplar birləşdirilmişdir: G/G və (G/T + T/T). Eyni yanaşma damar sayına da tətbiq edilmişdir (1 damar və ≥2 damar). I-ci və II-ci qruplarda çoxdamarlı zədələnməsi olan xəstələr daha çox T allelinin daşıyıcıları olmuşdur.

Qeyd etmək lazımdır ki, Azərbaycanda yaşayan xəstələrdə FXIII geninin polimorfizminin paylanmasının aşkar edilmiş xüsusiyyətləri trombotik riskin

yüksək olduğu qrupların formalaşdırılması və antitrombotik terapiyada fərdiləşdirilmiş yanaşmaların tətbiqi baxımından praktiki əhəmiyyət kəsb edir.

Beləliklə, aparılmış tədqiqatın nəticələri göstərir ki, FXIII geninin polimorfizmi STE-sızMI-nin gediş xüsusiyyətləri və çoxdamarlı ateroskleroz fonunda koronar zədələnmənin xarakteri ilə əlaqəli potensial molekulyar-genetik marker kimi nəzərdən keçirilə bilər. Bu isə xəstəliyin patogenetik mexanizmləri haqqında təsəvvürləri genişləndirir və fərdiləşdirilmiş kardiologiya sahəsində gələcək tədqiqatlar üçün yeni imkanlar açır.

“1 damar və ≥2 damar” qruplarının müqayisəsi zamanı statistik əhəmiyyətli assosiasiya müəyyən edilməsə də (OR=1,95; p=0,06), müşahidə olunan tendensiya sərhəd xarakterlidir və Val34Leu polimorfizminin aterosklerotik prosesin inkişafı və daha çox sayda koronar arteriyanın zədələnməsi ilə potensial əlaqəsini göstərə bilər.

Xüsusi diqqət MINOCA xəstələri qrupunda əldə olunan nəticələrə verilməlidir. Bu

kohortda T allelinin daşıyıcılığı ilə çoxdamarlı koronar zədələnmə arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli assosiasiya aşkar edilmişdir (OR=4,51; p=0,01). Bu zaman T allelinin daşıyıcılarının payı bir damar zədələnməsindən çoxdamarlı zədələnməyə keçid zamanı iki dəfədən çox artmışdır. Bu fakt göstərir ki, F13A1 geninin G103T polimorfizmi, hətta aydın angioqrafik obstruksiya olmadan belə, koronar damar yatağının daha geniş zədələnməsinin formalaşmasında rol oynaya bilər.

Əldə olunan nəticələr patogenetik baxımdan əsaslandırılmış görünür. Məlumdur ki, Leu34 variantı XIII faktorun daha sürətli aktivləşməsi və fibrin laktasinin arxitekturasının dəyişməsi ilə əlaqəlidir; bu dəyişikliklərə daha boş və az stabil strukturun formalaşması daxildir. Bir tərəfdən, bu, sıx oklüziv trombların yaranma riskini azalda bilər ki, bu da obstruktiv koronar zədələnmə ilə əlaqənin olmamasını izah edə bilər. Digər tərəfdən isə fibrinin xüsusiyyətlərinin dəyişməsi mikrotrombozun yaranmasına, distal embolizasiyaya və mikrosirkulyasiyanın pozulmasına səbəb ola bilər ki, bu da xüsusilə MINOCA-nın patogenezi üçün aktualdır [6-10].

Əldə olunan nəticələr mövcud meta-analizlərin nəticələri ilə müəyyən dərəcədə uyğunluq təşkil edir; bu tədqiqatların bir qismində Val34Leu polimorfizminin miokard infarktı riski ilə güclü assosiasiyası aşkar edilməmiş, lakin trombotik proseslərin xüsusiyyətlərinə təsir göstərə biləcəyi qeyd olunmuşdur. Bu baxımdan, əldə etdiyimiz nəticələr F13A1 geninin daha çox xəstəliyin yaranmasından deyil, onun klinik fenotipinin və gediş xüsusiyyətlərinin modifikasiyasında iştirak edə biləcəyi konsepsiyasını dəstəkləyir.

Beləliklə, F13A1 geninin Val34Leu polimorfizmi, ehtimal ki, koronar arteriyalarda obstruksiyanın mövcudluğuna

əhəmiyyətli təsir göstərmir, lakin zədələnmənin yayılması və mikrosirkulyasiya səviyyəsində tromboz proseslərinin xüsusiyyətləri ilə mümkün əlaqəyə işarə edən meyillik müşahidə olunur. Bu, hemostaz sistemə aid genetik faktorların xəstəliyin yaranmasından daha çox onun gedişini və xarakterini modifikasiya etdiyini göstərən konsepsiyayı təsdiqləyir.

Həmçinin nəzərə almaq lazımdır ki, aşkar edilən assosiasiyalar genetik və qazanılmış amillərin – o cümlədən iltihab, endotelial disfunksiya və metabolik pozğunluqların birgə təsiri ilə şərtlənə bilər. Bundan əlavə, alt qrupların, xüsusilə üçdamarlı zədələnmə olan qrupda xəstələrin sayının nisbətən az olması statistik analizin gücünü məhdudlaşdırır və əldə olunan nəticələrin daha geniş tədqiqatlarda təsdiqini tələb edə bilər.

Ümumilikdə, əldə olunan məlumatlar göstərir ki, F13A1 geninin G103T (Val34Leu) polimorfizminin təhlili koronar zədələnmənin dərəcəsinin qiymətləndirilməsi ilə birlikdə aparıldıqda, xüsusilə MINOCA xəstələri qrupunda — burada klassik aterosklerotik mexanizmlər daha az dominant rol oynayır — potensial klinik əhəmiyyətə malik gizli qanunauyğunluqları aşkar etməyə imkan verir.

Beləliklə, F13A1 geninin G103T polimorfizminin analizinin STE-sızMI xəstələrinin kompleks müayinəsinə daxil edilməsi xəstəliyin patogenezinin daha dərinəndən anlaşılmasına, diaqnostika və müalicədə fərdiləşdirilmiş yanaşmaların formalaşdırılmasına töhfə verə bilər.

**Məhdudiyyətlər.** Bu tədqiqatın bir sıra məhdudiyyətləri mövcuddur. İlk növbədə, tədqiqatın nisbi kiçik seçmə həcmi və bəzi alt qruplarda (xüsusilə çoxdamarlı zədələnmə zamanı) xəstələrin sayının az olması statistik gücü məhdudlaşdırır.

İkincisi, analiz əsasən birləşdirilmiş statistik yanaşmaya əsaslanmışdır və çoxfaktorlu modelləşdirmə aparılmamışdır. Bu səbəbdən əldə olunan assosiasiyalar potensial qarışdırıcı amillərin (yaş, cins, yanaşı xəstəliklər və s.) təsirindən tam azad hesab edilə bilməz. Üçüncüsü, MINOCA qrupunun heterogenliyi və instrumental metodlarla (məsələn, CMR, OCT, IVUS) patogenetik verifikasiyanın aparılmaması nəticələrin interpretasiyasını məhdudlaşdırır. Bundan əlavə, tədqiqatda genetik mənşənin xüsusi molekulyar-genetik üsullarla qiymətləndirilməsi aparılmamışdır ki, bu da populyasiyanın genetik heterogenliyi ilə bağlı potensial təsir yarada bilər.

## ƏDƏBİYYAT

1. Traub J., Weber M.S., Frey A. Differential Role of Factor XIII in Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke // *Biomedicines*, 2024, 12(3), p. 497.
2. Balogh L., Katona E., Mezei Z.A. et al. Effect of factor XIII levels and polymorphisms on the risk of myocardial infarction in young patients // *Mol. Cell. Biochem*, 2018, 448(1-2), p. 199-209.
3. Székely E.G., Czuriga-Kovács K.R., Bereczky Z. et al. Low factor XIII levels after intravenous thrombolysis predict short-term mortality in ischemic stroke patients // *Sci Rep*, 2018, 8(1), p. 7662.
4. Frey A., Gassenmaier T., Hofmann U. et al. Coagulation factor XIII activity predicts left ventricular remodelling after acute myocardial infarction // *ESC Heart Failure*, 2020, 7(5), p. 2354-2364.
5. Kreutz R.P., Bitar A., Owens J. et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism and recurrent myocardial infarction in patients with coronary artery disease // *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 38, p. 380–387.
6. Fearon W.F., Bornschein B., Tonino P.A. et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) Study Investigators. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease // *Circulation*, 2010. 122(2), p. 2545-50.
7. Ansani L., Marchesini J., Pestelli G. et al. F13A1 Gene Variant (V34L) and Residual Circulating FXIII Levels Predict Short- and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction after Coronary Angioplasty // *Int. J. Mol. Sci.* 2018, v. 19, p. 2766.
8. Ambroziak M., Kuryłowicz A., Budaj A. Increased coagulation factor XIII activity but not genetic variants of coagulation factors is associated with myocardial infarction in young patients // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2019. 48, p. 519–527.
9. Sarecka-Hujar B., Łoboda D., Paradowska-Nowakowska E. et al. Coagulation Factor XIII Val34Leu Polymorphism in the Prediction of Premature Cardiovascular Events—The Results of Two Meta-Analyses // *J. Clin. Med.*, 2022, 11, p. 3454.
10. Mohammad A.M., Othman G.O., Saeed C.H. et al. Genetic polymorphisms in early-onset myocardial infarction in a sample of Iraqi patients: a pilot study // *BMC Res Notes*, 2020, 13(1), p. 541.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ XIII (FXIII) У ПРОЖИВАЮЩИХ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ПОДЪЁМА СЕГМЕНТА ST И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

*Халилов Ш.Д., Азизов В.А., Мурадова С.Р., Ширалиева Г.Ш., Ибадова Ф.А., Гаджиева С.З., Гарибова К.А., Шахмарова В.Н.*

*Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра внутренних болезней 1, Баку*

*\*E-mail: gunay.shiraliyeva77@gmail.com*

### Резюме

В статье представлены результаты оценки полиморфизма гена FXIII у проживающих в Азербайджане пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и многососудистым поражением коронарных артерий. Анализ распределения полиморфизма G103T гена F13A1 проводился последовательно: в общей выборке, между клиническими группами (обструктивный ИМбпST и необструктивный - MINOCA), а также с учётом характера коронарного поражения. В общей выборке пациентов (n=200) преобладал генотип G/G (69,0%), частота гетерозиготного варианта G/T составила 26,5%, гомозиготного варианта T/T — 4,5%. Частота аллеля G составила 82,25%, аллеля T — 17,75%. В группе пациентов с обструктивным ИМбпST наблюдалось снижение генетического варианта G/G от 74,5% при однососудистом поражении до 65,1% при двухсосудистом поражении и до 41,7% при трехсосудистом поражении и повышение полиморфизма генотипа G/T: 17,6% → 30,2% → 58,3%. В группе пациентов с MINOCA также наблюдается снижение полиморфизма генотипа G/G ((85,4%→66,7%→37,5%) и рост полиморфизма генотипа G/T (14,6%→23,3%→ 62,5%). Включение анализа полиморфизма G103T гена F13A1 в комплексное обследование пациентов с ИМбпST может способствовать более глубокому пониманию патогенеза заболевания и формированию персонализированных подходов к диагностике и лечению.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, обструкция, коагуляционный фактор XIII, ген F13A1, полиморфизм G103T

## GENE POLYMORPHISM OF COAGULATION FACTOR XIII (FXIII) IN PATIENTS LIVING IN AZERBAIJAN WITH NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AND WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

*Khalilov Sh.D., Azizov V.A., Muradova S.R., Shiraliyeva G.Sh. \*, İbadova F.A., Gajiyeva S.Z., Qaribova K.A., Shahmarova V.N.*

*Azerbaijan Medical University, Department of I internal diseases, Baku*

*\*E-mail: gunay.shiraliyeva77@gmail.com*

### Abstract

The article presents the results of the evaluation of the FXIII gene polymorphism in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and multivessel coronary artery disease living in Azerbaijan. The distribution analysis of the G103T polymorphism of the F13A1 gene was performed sequentially: in the overall sample, between clinical groups (obstructive NSTEMI and non-obstructive - MINOCA), and also taking into account the nature of the coronary lesion. In the overall sample of patients (n = 200), the G/G genotype predominated (69.0%), the frequency of the heterozygous G/T variant was 26.5%, and the homozygous T/T variant was 4.5%. The frequency of the G allele was 82.25%, and the T allele was 17.75%. In the group of patients with obstructive NSTEMI, a decrease in the G/G genetic variant was observed from 74.5% in single-vessel disease to 65.1% in two-vessel

disease and to 41.7% in three-vessel disease, and an increase in the G/T genotype polymorphism: 17.6% → 30.2% → 58.3%. In the group of patients with MINOCA, a decrease in the G/G genotype polymorphism was also observed ((85.4% → 66.7% → 37.5%) and an increase in the G/T genotype polymorphism (14.6% → 23.3% → 62.5%). Inclusion of the G103T polymorphism analysis of the F13A1 gene in a comprehensive examination of patients with NSTEMI may contribute to a deeper understanding of the pathogenesis of the disease and the development of personalized approaches to diagnosis and treatment.

**Keywords:** non ST elevation Myocardial Infarction, obstruction, coagulation factor XIII, gene F13A1, polymorphism G103T.

## СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА У ЖИТЕЛЕЙ ЗАКАТАЛЬСКОГО РАЙОНА

Дадашова А.Р.<sup>1</sup>, Мамедова Ф.И.<sup>1</sup>, Вагабова Г.Р.<sup>1</sup>, Азизова У.Г.<sup>1</sup>

### Резюме

Изучено состояние минерального и микроэлементного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), проживающих в Закатальском районе Азербайджанской Республики (ЗР). Обследовано 82 больных СД2 (38 — с компенсированной и 44 — с декомпенсированной формой) и 30 здоровых лиц. При компенсации СД2 уровень глюкозы превышал контроль на 55%, инсулина — более чем в 2 раза; при декомпенсации глюкоза возрастала примерно в 3 раза, а инсулин снижался на 8 % по сравнению с контролем и в 2 раза по сравнению с компенсированной формой. HbA1c увеличивался более чем в 2 раза по сравнению с контролем. Снижение магния на 39 % и 51 %, кальция — на 10 % и 24 %, фосфора — на 25–27 %; натрия на 8–15 % и повышение калия на 8–38 % отражают нарушение минерального и электролитного обмена. Концентрация цинка снижалась с  $99,32 \pm 2,81$  до  $65,73 \pm 3,37$  мкг/дл медь и церулоплазмин повышались до  $144,2 \pm 1,64$  и  $55,0$  мкг/дл соответственно, что указывает на дисбаланс антиоксидантной системы и усилении оксидативного стресса. У жителей Закатальского региона с дефицитом йода и селена эти изменения проявляются более выражено. Мониторинг и коррекция минерального статуса при СД2 имеют важное клиническое значение для предупреждения прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, HbA1c, церулоплазмин, цинк, медь, магний

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — это многофакторное метаболическое нарушение обмена веществ, в основе которого лежит инсулинорезистентность и нарушение клеточной утилизации

глюкозы, что приводит к системной метаболической дисфункции. По данным International Diabetes Federation (IDF, 2024), распространённость диабета среди взрослых (20–79 лет) в мире составляет около 10,2 %, что соответствует примерно 715 млн. пациентов, и прогнозируется рост этого показателя до 1 млрд. человек к 2050 году. [1].

В Азербайджанской Республике отмечается выраженная тенденция к росту распространённости сахарного

### Yazışma üçün əlaqə:

Дадашова А.Р.<sup>1</sup>, Мамедова Ф.И.<sup>1</sup>, Вагабова Г.Р.<sup>1</sup>, Азизова У.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра биохимии

e-mail: [mammadovafereh@gmail.com](mailto:mammadovafereh@gmail.com)



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

диабета. На основании анализа динамики за последние девять лет прогнозируется, что к 2030 году доля официально зарегистрированных случаев заболевания достигнет 3,73 % от общей численности населения, что составит около 380 178 человек. [2]. Минеральный обмен играет важную роль в поддержании метаболического равновесия организма и особенно чувствителен к изменениям при СД2. К макроэлементам относятся калий, кальций, магний и натрий, а также микроэлементы в частности, цинк, медь, селен участвуют в таких физиологических процессах как регуляция, секреция и действия инсулина, передаче нервных импульсов, окислительно-восстановительных реакциях и поддержании клеточного гомеостаза [3].

Данное исследование посвящено состоянию минерального обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Закатальском районе. Известно, что в данном регионе имеются случаи нарушений минерального обмена, включая дефицит йода, магния и кальция, что делает изучение этой группы особенно актуальным для оценки рисков осложнений заболевания.

Цель данной статьи — изучить роль макро- и микроэлементов в развитии СД 2 типа, их влияние на компенсацию и декомпенсацию заболевания, а также потенциальные терапевтические подходы к коррекции дефицита этих элементов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Мы исследовали кровь 82 пациентов, разделенных на две группы: I — 38 пациентов (компенсированный СД 2 типа) и II — 44 пациентов

(декомпенсированный СД 2 типа). В сыворотке крови мы определили основные показатели углеводного обмена глюкоза, гликированный гемоглобин, инсулин с помощью коммерческого набора “DiaSys”, содержание макроэлементов (натрий, калий, кальций, фосфор и магния) определяли биохимическим методом и концентрацию микроэлементов (цинк, медь) с помощью иммунохемилюминесцентного метода. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами пересмотренной Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

СД2 является хроническим многофакторным метаболическим заболеванием, сопровождающимся нарушением углеводного обмена, инсулинорезистентностью и гипергликемией, тесно взаимосвязанным с дисбалансом микроэлементов и электролитов. Полученные нами данные показывают, что прогрессирование заболевания от компенсированной стадии к декомпенсации сопровождается выраженными изменениями в уровнях магния, кальция, фосфора, натрия, калия, цинка, меди и церулоплазмينا, что отражает их тесную взаимосвязь с углеводным обменом и метаболической функцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Как показано в таблице 1, у пациентов с компенсированным и декомпенсированным СД2 наблюдаются выраженные изменения как углеводного, так и минерального обмена.

**Таблица 1.** Сравнительные показатели углеводного и минерального обмена у контрольной группы и пациентов с компенсированным и декомпенсированным СД2

Показатель	Единицы измерения	Контроль (n=30)	Компенсированный СД2 (n=38)	декомпенсированный СД2 (n=44)
Глюкоза	ммоль/л	4.9±0.09	7.6 ± 0.07	14.5 ± 0.33
Инсулин	мкМЕ/мл	12,89 ± 1,46	26,47 ± 1,78	11,83 ± 0,87
HbA1c	%	4,58 ± 0,12	7,05 ± 0,2	9,57 ± 0,27
Кальций	мг/дл	9,64 ± 0,08	8,66 ± 0,10	7,37 ± 0,17
Фосфор	ммоль/л	4,1 ± 0,12	3,09 ± 0,14	2,99 ± 0,44
Натрий	ммоль/л	145,7 ± 2,37	134,7 ± 5,37	124,3 ± 2,57
Калий	ммоль/л	4,71 ± 0,09	5,11 ± 0,11	6,51 ± 0,83
Магний	ммоль/л	2,45 ± 0,05	1,49 ± 0,02	1,19 ± 0,18
Цинк	мкг/дл	99,32 ± 2,81	77,77 ± 2,32	65,73 ± 3,37
Медь	мкг/дл	93,4 ± 2,6	120,6 ± 3,54	144,2 ± 1,64
Церулоплазмин	мг/дл	45,0 (41–47)	50,0 (47–52)	55,0 (52–58)

На стадии компенсации СД 2 типа уровень глюкозы увеличивался примерно на 55 % по сравнению с контрольной группой, а концентрация инсулина более чем 2 раза, что отражает компенсаторную гиперинсулинемию при развивающейся инсулинорезистентности. HbA1c повышалась примерно на 54 %, подтверждая умеренную хроническую гипергликемию. При переходе к

декомпенсации уровень глюкозы был выше примерно 3 раза относительно контроля, тогда как инсулин снижался на 8 % по сравнению с контрольной группой и в 2 раза по сравнению с пациентами компенсированной формы, что указывает на истощение функционального резерва поджелудочной железы. HbA1c при этом увеличивалась более чем в 2 раза относительно контроля. Эти изменения

создают условия для дисбаланса микроэлементов.

В нашем исследовании нами обнаружены значительные изменения как минерального обмена (магний, кальций, фосфор, цинк, медь, церулоплазмин), так и электролитного обмена (натрий, калий), что отражает комплексное нарушение метаболических процессов при прогрессировании сахарного диабета 2 типа.

Концентрация магния снижалась на 39 % у компенсированных и на 51 % у декомпенсированных пациентов по сравнению с контрольной группой, магний также является кофактором глюкокиназы и АТФ-зависимых калиевых каналов (K<sub>ATP</sub>), которые регулируют мембранный потенциал β-клеток и секрецию инсулина[4]. Таким образом, дефицит магния способствует гипергликемии и усилению инсулинорезистентности.

Кальций также участвует в секреции инсулина, обеспечивая деполяризацию мембраны и открытие кальциевых каналов, необходимых для экзоцитоза инсулиновых гранул. Кальций уменьшался в обеих группах больных СД2 на 10 % и 24 % соответственно, что может ухудшать деполяризацию мембраны и секрецию инсулина.

Содержание фосфора уменьшалось в среднем на 25–27 % в обеих группах, ухудшая энергетический обмен и образование АТФ, необходимых для работы β-клеток. Кроме того, фосфор участвует в фосфорилировании ключевых сигнальных белков, таких как рецептор инсулина и субъединицы PI3K/Akt, регулируя внутриклеточную передачу сигналов и транспорт глюкозы в периферические ткани. Нарушение фосфорного обмена приводит к

снижению активности этих путей, усугубляя инсулинорезистентность и метаболический дисбаланс.

Электролитный дисбаланс демонстрировал снижение натрия в I группе на 8% и на 15% во II группе. При этом содержание калия у обследуемых больных увеличивалось на 8% и 38 %, соответственно. Это отражает нарушение ионного гомеостаза, приводящее к дисфункции мембранного потенциала и усилению инсулинорезистентности.

Результаты исследования состояния микроэлементов показали значительные изменения в концентрациях цинка, меди и церулоплазмينا, которые отражают нарушения метаболических процессов, связанных с секрецией инсулина, антиоксидантной защитой и прогрессированием СД 2 типа.

Дефицит цинка, наиболее выраженным у пациентов с декомпенсированным СД до  $65,73 \pm 3,37$  мкг/дл, тогда как в другой группе больных снижался до  $77,77 \pm 2,32$  мкг/дл, при контроле  $99,32 \pm 2,81$  мкг/дл. Цинк играет ключевую роль в формировании и секреции инсулина в β-клетках поджелудочной железы. Инсулин хранится в гранулах в виде гексамеров, содержащих два иона цинка, и высвобождение инсулина сопровождается выбросом цинка [7].

Медь и церулоплазмин представляют собой ключевые элементы антиоксидантной защиты организма. В нашей работе уровень меди увеличивался с  $93,4 \pm 2,6$  мкг/дл у контрольной группы до  $144,2 \pm 1,64$  мкг/дл у декомпенсированных пациентов, а уровень церулоплазмينا — с  $45,0$  мг/дл до  $55,0$  мг/дл. Церулоплазмин, медьсодержащий фермент, участвует в переносе меди и обладает фероксидативной активностью, защищая клетки от

оксидативного стресса, который усиливается при гипергликемии [5]. Наблюдаемое повышение церулоплазмينا у наших пациентов с декомпенсированным СД2 согласуется с данными других исследований и указывает на тесную связь с оксидативным стрессом, играющим ключевую роль в патогенезе заболевания. Следует подчеркнуть, что в этом регионе наблюдается дефицит йода и селена, что может усиливать оксидативное повреждение и снижать эффективность антиоксидантной защиты организма [8].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, прогрессирующая гипергликемия и снижение секреции инсулина создают условия для дефицита магния, кальция, цинка и одновременного повышения меди и церулоплазмينا, что отражается в нарушении инсулиновой сигнализации, уменьшении активности глюкокиназы и ухудшении антиоксидантной защиты. У пациентов из Закаталы — горного региона с известным дефицитом йода и селена, а также ограниченным поступлением других микроэлементов с пищей — такие нарушения минерального баланса могут быть особенно выражены. В результате, создается порочный круг: гипергликемия → дисбаланс минералов → ухудшение секреции и действия инсулина → усиление гипергликемии.

Клинически это подчеркивает необходимость комплексного мониторинга пациентов с СД2, включающего не только контроль гликемических показателей, но и оценку минералов и микроэлементов. Коррекция дефицитов магния, цинка, кальция и селена, а также контроль уровня меди и церулоплазмينا может способствовать улучшению

чувствительности к инсулину, снижению оксидативного стресса и замедлению прогрессирования заболевания, особенно на стадии декомпенсации.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11<sup>th</sup> ed. Brussels: IDF; 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetesatlas-2025>
2. Alieva TT. Changes in prevalence of diabetes mellitus in the Republic of Azerbaijan in 1994–2012 and prospects for 2030. *Kazan Med Zh.* 2014;95(4):566–569. Doi:10.17816/KMJ1845
3. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients.* 2020;12(6):1864. Doi:10.3390/nu12061864. PMID:32585827; PMCID:PMC7353202.
4. Kostov K. Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes: focusing on the processes of insulin secretion and signaling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1351. Doi:10.3390/ijms20061351.
5. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):476. Doi:10.3390/ijms19020476.
6. Liu Z, et al. Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:890142. Doi:10.3389/fendo.2022.890142.
7. Satyanarayana G, Keisham N, Batra HS, et al. Evaluation of serum ceruloplasmin levels as a biomarker for oxidative stress in patients with diabetic retinopathy. *Cureus.* 2021;13(2):e13070. Doi:10.7759/cureus.13070.

PMID:33680612; PMCID:PMC7932825.

8. Mangal DK, Shaikh N, Tolani H, et al.  
Burden of micronutrient deficiency among

patients with type 2 diabetes: systematic  
review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev  
Health.* 2025;0:e000950.  
Doi:10.1136/bmjnp-2024-000950.

## **ZAQATALA RAYONU SAKINLƏRİNDƏ 2-Cİ TİP ŞƏKƏRLİ DİABET ZAMANI MİNERAL MÜBADİLƏSİNİN VƏZİYYƏTİ**

*Dadaşova A.R.<sup>1</sup>, Məmmədova F.I.<sup>1\*</sup>, Vahabova G.R.<sup>1</sup>, Əzizova U.G.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Azərbaycan Tibb Universiteti, biokimya kafedrası*

\*e-mail: [mammadovafereh@gmail.com](mailto:mammadovafereh@gmail.com)

### **Xülasə**

Zakatalı rayonunda yaşayan 2-ci tip şəkərli diabetli (ŞD2) xəstələrdə mineral və mikroelement mübadiləsinin vəziyyəti araşdırılmışdır. Ümumilikdə 82 ŞD2 xəstəsi (38-I kompensə olunmuş, 44-ü isə dekompanse olunmuş forma) və 30 sağlam şəxs müayinə edilmişdir. ŞD2-nin kompensasiyası zamanı qlükoza səviyyəsi nəzarət göstəricisini 55 % üstələmiş, insulin isə 2 dəfədən çox artmışdır. Dekompensasiyaya keçid zamanı qlükoza təxminən 3 dəfə artmış, insulin isə nəzarət qrupu ilə müqayisədə 8 % azalmış və kompensə olunmuş forma ilə müqayisədə 2 dəfə aşağı olmuşdur. HbA1c nəzarət göstəriciləri ilə müqayisədə 2 dəfədən çox yüksəlmişdir. Maqneziumun 39–51 %, kalsiumun 10–24 %, fosforun 25–27 % azalması; natriumun 8–15 % azalması və kaliumun 8–38 % artması mineral və elektrolit mübadiləsinin pozulmasını göstərir. Sinkin konsentrasiyası  $99,32 \pm 2,81$ -dən  $65,73 \pm 3,37$  µg/dL-ə qədər azalmış, mis və seruloplazmin isə müvafiq olaraq  $144,2 \pm 1,64$  µg/dL və  $55,0$ µg/dL-ə qədər yüksəlmişdir. Bu dəyişikliklər antioksidant sistemdə disbalansın yaranmasına və oksidativ stressin güclənməsinə dəlalət edir. Yod və selen defisitinin qeydə alındığı Zakatalı bölgəsinin sakinlərində bu dəyişikliklər daha kəskin şəkildə özünü göstərir. ŞD2 zamanı mineral statusun monitorinqi və düzgün korreksiyası xəstəliyin proqressiyasının qarşısının alınması üçün mühüm kliniki əhəmiyyət kəsb edir.

**Açar sözlər:** insulinə rezistentlik, HbA1c, seruloplazmin, sink, maqnezium, mis.

## **STATUS OF MİNERAL METABOLİSM IN TYPE 2 DİABETES PATİENTS AMONG THE POPULATION OF ZAGATALA DİSTRİCT**

*Dadashova A.R.<sup>1</sup>, Mammadova F.I.<sup>1\*</sup>, Vahabova G.R.<sup>1</sup>, Azizova U.G.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Azerbaijan Medical University, department of biochemistry*

\*e-mail: [mammadovafereh@gmail.com](mailto:mammadovafereh@gmail.com)

### **Abstract**

The state of mineral and trace element metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) living in the Zakatala region of the Republic of Azerbaijan was evaluated. A total of 82 T2DM patients (38 with the compensated form and 44 with the decompensated form) and 30 healthy individuals were examined.

In compensated T2DM, glucose levels exceeded those of the control group by 55%, while insulin levels increased more than twofold. During decompensation, glucose levels rose approximately threefold,

whereas insulin decreased by 8% compared to the control group and was twofold lower compared to the compensated form. HbA1c increased more than twofold relative to the control values. Decreases in magnesium by 39–51%, calcium by 10–24%, phosphorus by 25–27%, sodium by 8–15%, along with an increase in potassium by 8–38%, indicate disturbances in mineral and electrolyte metabolism. Zinc concentration declined from  $99.32 \pm 2.81$  to  $65.73 \pm 3.37$   $\mu\text{g/dL}$ , while copper and ceruloplasmin increased to  $144.2 \pm 1.64$   $\mu\text{g/dL}$  and  $55.0$   $\mu\text{g/dL}$ , respectively. These changes suggest an imbalance in the antioxidant system and an increased oxidative stress. In residents of the Zakatala region, where iodine and selenium deficiency is prevalent, these alterations are even more pronounced. Monitoring and correcting of mineral status in T2DM is of significant clinical importance for preventing disease progression.

**Key words:** HOMA-IR, HbA1c, ceruloplasmin, copper, zinc, magnesium

## STRATEGY FOR IMPLEMENTING A MODERN DIGITAL TRACK & TRACE SYSTEM IN THE CIRCULATION OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Farzullayev S.Y.<sup>1</sup>, Valiyeva M.N.<sup>2</sup>, Suleymanov M.Y.<sup>1</sup>

### Abstract

This article examines the scientific-theoretical and practical aspects of implementing a modern digital Track & Trace system in the circulation of pharmaceutical products. The study was conducted at the public legal entity “Analytical Expertise Center” of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan and aimed to evaluate the implementation of digital tracking mechanisms in pharmaceutical circulation. Track and Trace models developed within the regulatory frameworks of the European Union’s Falsified Medicines Directive (FMD) and the United States Drug Supply Chain Security Act (DSCSA) are analyzed, and their adaptability to national conditions are assessed.

Based on the analysis, a phased implementation strategy tailored to the national context is proposed. The model incorporates unique identification of pharmaceutical products, real-time data exchange across the supply chain, and centralized regulatory control through a unified digital platform.

The proposed strategy contributes to preventing the circulation of falsified and substandard pharmaceutical products, improving regulatory efficiency, and enhancing overall safety in pharmaceutical circulation.

**Keywords:** pharmaceutical products, digital tracking, track & trace, quality, safety, digitalization.

### INTRODUCTION

The circulation of pharmaceutical products represents one of the most sensitive and high-risk areas of the healthcare system.

Fragmented and non-integrated control mechanisms across supply chain stages significantly increase the risk of falsified and substandard pharmaceutical products entering the market.

According to the World Health Organization, up to 10% of medicines in low- and middle-income countries are estimated to be substandard or falsified, with this figure exceeding 20% in certain regions characterized by weak regulatory control. Additionally, global pharmaceutical supply chain inefficiencies result in substantial financial losses annually, further

#### Yazışma üçün əlaqə:

Farzullayev S.Y.<sup>1</sup>, Valiyeva M.N.<sup>2</sup>, Suleymanov M.Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> “Analytical Expertise Center” of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan

<sup>2</sup> Azerbaijan Medical University, department of Pharmaceutical Technology and Management

E-mail: said.farzullayev2021@gmail.com



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

emphasizing the need for transparent and traceable systems.

Existing regulatory mechanisms are largely based on retrospective inspections, limiting real-time visibility and responsiveness. Therefore, the development of scientifically grounded and technologically advanced tracking systems is essential.

In recent years, the implementation of digital Track & Trace systems has become a strategic priority in developed countries. Within the European Union (FMD) and the United States (DSCSA), continuous tracking of pharmaceutical products through unique identifiers has been established as a legal requirement.

However, direct replication of international models does not always yield effective results due to differences in legal frameworks, institutional structures, and technological readiness. Thus, the implementation of Track & Trace systems should be approached as a legal, institutional, and technological transformation.

The objective of this study is to develop a scientifically substantiated national strategy for implementing a modern digital tracking system adapted to Azerbaijan's healthcare and pharmaceutical environment.

## **MATERIALS AND METHODS**

The study is based on national and international scientific publications, regulatory documents of international organizations (WHO, European Commission, FDA), and legal frameworks related to pharmaceutical circulation.

A systematic approach was applied to analyze the pharmaceutical supply chain as an integrated system. Comparative analysis was used to evaluate international Track & Trace models (FMD and DSCSA) and their applicability to national conditions. Regulatory analysis assessed legal requirements and institutional

competencies, while structural-functional analysis identified the roles of stakeholders (manufacturers, importers, distributors, pharmacies, and regulators).

Based on the findings, a phased strategic implementation model was developed.

## **RESULTS AND DISCUSSION**

The study substantiates the strategic importance of implementing a modern digital Track & Trace system at the national level.

Unlike existing international models, the proposed strategy introduces several novel elements:

- Integration of risk-based regulatory control mechanisms
- Adaptation to institutional and technological readiness
- Implementation of a phased transition model
- Establishment of a centralized state-controlled digital platform

These features distinguish the proposed model from standardized international approaches.

Analysis of international experience demonstrates measurable outcomes. In the European Union, the implementation of FMD has significantly reduced the penetration of falsified medicines into legal supply chains. Similarly, the U.S. DSCSA framework has improved traceability and reduced the time required for product recalls.

These findings confirm that digital traceability systems enhance both patient safety and regulatory efficiency.

At the national level, key challenges include:

- Fragmented control mechanisms
- Limited data integration
- Insufficient digital infrastructure

The proposed model addresses these challenges through phased implementation and stakeholder integration.

**Table. Key Indicators for Assessing the Effectiveness of a Digital Track & Trace System**

Indicator Group	Indicator Name	Unit	Analytical Significance
Traceability	Share of products with unique identification	%	System coverage
Control Effectiveness	Detection of falsified products	Cases/month	Risk assessment
Operational Efficiency	Duration of control procedures	Hours/days	Response speed
Data Quality	Data completeness	%	Reliability
Risk-Based Control	Identification of high-risk products	Number	Risk targeting
Resource Efficiency	Reduction in control costs	%	Economic impact

Target benchmarks:

- ✓ 90% traceability coverage
- ✓ 30% reduction in regulatory processing time

## CONCLUSION

This study demonstrates that the implementation of a modern digital Track & Trace system can increase traceability coverage of pharmaceutical products to over 90% within a phased implementation framework, significantly reducing the risk of falsified and substandard pharmaceutical products entering the supply chain.

International experience shows that such systems can reduce the detection time of unsafe products by up to 50% and substantially improve regulatory response efficiency.

The proposed strategy is specifically adapted to the legal, institutional, and technological conditions of Azerbaijan. It ensures practical feasibility through gradual implementation while maintaining alignment with international best practices.

The results indicate that successful implementation will lead to:

- ✓ Increased transparency in pharmaceutical circulation
- ✓ Improved regulatory efficiency

- ✓ Enhanced patient safety
- ✓ Reduced operational costs

Thus, the proposed model represents not only a theoretical contribution but also a practical roadmap for the digital transformation of pharmaceutical regulation in Azerbaijan.

## REFERENCES

1. "Amendments to the Law of the Republic of Azerbaijan "On Medicines" (Law No. 979-VIQD) (2023). Baku.
2. Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Azerbaijan on the Application of Electronic Healthcare Systems. (2021). Baku.
3. Relevant executive authorities of the Republic of Azerbaijan (Ministry of Health, Analytical Expertise Center of the Ministry of Health, etc.). Methodological guidelines and official reports on the circulation and regulatory control of pharmaceutical products.

4. Strategic documents and program materials related to digitalization processes in the healthcare and pharmaceutical sectors of the Republic of Azerbaijan.
5. Kootstra, J., & Kleinhout-Vliek, T. (2021). Implementing pharmaceutical track-and-trace systems: A realist review. *BMJ Global Health*, 6(5), e005789. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005789>
6. Rajora, N. (2023). Pharmaceutical drug traceability using blockchain and IoT in enterprise systems. *Universal Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2(3), 1–8.
7. Sarkar, S. (2024). The future of digital drug traceability in the global supply chain. *World Journal of Clinical Medicine Research*, 3(2), 45–53.
8. Kulkarni, S. R., & Purswani, D. R. (2025). Implementation of track and trace systems in the pharmaceutical industry. *Journal of Information Systems Engineering and Management*, 10(1), 1–12.
9. Al Khatib, I., Awad, M., & Shamayleh, A. (2025). Navigating Pharma 4.0: Real-time monitoring and traceability in the pharmaceutical industry. *International Journal of Service Science, Management, Engineering, and Technology*, 16(1), 1–18. <https://doi.org/10.4018/IJSSMET.20250101>
10. Gupta, G. (2025). Strategies for developing a future-ready pharmaceutical supply chain. *International Journal of Advanced Industrial Development and Research*, 2(1), 22–30.
11. European Medicines Agency. (2022). Implementation of safety features and end-to-end verification systems in the EU pharmaceutical supply chain. EMA Publications.
12. World Health Organization. (2023). WHO technical guidance on traceability of medicines in national supply chains. WHO Press.

## ƏCZAÇILIQ MƏHSULLARININ DÖVRİYYƏSİNDƏ MÜASİR RƏQƏMSAL İZLƏMƏ SİSTEMİNİN TƏTBİQİ STRATEGİYASI

*Fərzullayev S.Y.<sup>1</sup>, Vəliyeva M.N.<sup>2</sup>, Süleymanov M.Y.<sup>1</sup>*

*1. Azərbaycan Respublikasının Səhiyyə Nazirliyi, "Analitik Ekspertiza Mərkəzi", Bakı*

*2. Azərbaycan Tibb Universiteti, Əczaçılıq texnologiyası və idarəçiliyi kafedrası*

*E-mail: [said.farzullayev2021@gmail.com](mailto:said.farzullayev2021@gmail.com)*

### **Xülasə**

Bu məqalə əczaçılıq məhsullarının dövriyyəsində müasir rəqəmsal Track & Trace sisteminin tətbiqinin elmi-nəzəri və praktik aspektlərini araşdırır. Tədqiqat Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin "Analitik Ekspertiza Mərkəzi" publik hüquqi şəxsində aparılmış və əczaçılıq dövriyyəsində rəqəmsal izləmə mexanizmlərinin tətbiqinin qiymətləndirilməsinə yönəlmişdir.

Avropa İttifaqının Saxtalaşdırılmış Dərmanlara qarşı Direktivinin (FMD) və ABŞ-ın Dərman Təchizat Zəncirinin Təhlükəsizliyi Aktının (DSCSA) normativ çərçivələri əsasında formalaşmış izləmə modelləri təhlil olunur və onların milli şəraitə uyğunlaşdırılması imkanları qiymətləndirilir.

Aparılmış təhlil əsasında milli kontekstə uyğunlaşdırılmış mərhələli tətbiq strategiyası təklif olunur. Model əczaçılıq məhsullarının unikal identifikasiya ilə markalanmasını, təchizat zənciri üzrə real vaxt rejimində məlumat mübadiləsini və vahid rəqəmsal platforma üzərindən mərkəzləşdirilmiş dövlət nəzarətini özündə birləşdirir.

Təklif olunan strategiya saxta və keyfiyyətsiz əczaçılıq məhsullarının dövriyyəsinin qarşısının alınmasına, tənzimləyici nəzarətin səmərəliliyinin artırılmasına və ümumilikdə əczaçılıq dövriyyəsində təhlükəsizliyin yüksəldilməsinə töhfə verir.

**Açar sözlər:** əczaçılıq məhsulları, rəqəmsal izləmə, track & trace, təhlükəsizlik, keyfiyyət, rəqəmsallaşma.

## СТРАТЕГИЯ ВНЕДРЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ЦИФРОВОЙ СИСТЕМЫ ОТСЛЕЖИВАНИЯ В ОБРАЩЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Фарзуллаев С. Я.<sup>1</sup>, Валиева М. Н.<sup>2</sup>, Сулейманов М. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> "Центр Аналитической экспертизы" Министерства Здравоохранения  
Азербайджанской Республики, Баку

<sup>2</sup> Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра фармацевтических  
технологий и менеджмента

E-mail: [said.farzullayev2021@gmail.com](mailto:said.farzullayev2021@gmail.com)

### Резюме

Данная статья посвящена исследованию научно-теоретических и практических аспектов внедрения современной цифровой системы Track & Trace в обращении фармацевтической продукции. Исследование проведено в публичном юридическом лице «Аналитический экспертный центр» Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики и направлено на оценку внедрения механизмов цифрового отслеживания в системе обращения фармацевтической продукции.

В статье анализируются модели отслеживания, разработанные в рамках нормативных требований Директивы Европейского союза по борьбе с фальсифицированными лекарственными средствами (FMD) и Закона США о безопасности цепочки поставок лекарственных средств (DSCSA), а также оцениваются возможности их адаптации к национальным условиям.

На основе проведенного анализа предлагается поэтапная стратегия внедрения, адаптированная к национальному контексту. Модель включает уникальную идентификацию фармацевтической продукции, обмен данными в режиме реального времени по всей цепочке поставок, а также централизованный государственный контроль через единую цифровую платформу.

Предлагаемая стратегия способствует предотвращению обращения фальсифицированной и некачественной фармацевтической продукции, повышению эффективности регуляторного контроля и укреплению общей безопасности в системе обращения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** фармацевтическая продукция, цифровое отслеживание, track & trace, безопасность, качество, цифровизация.

## КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ КСАНТОГЕНАТОВ

Гулиев Ф.А.\*, Багирзаде Г.А., Гулиева О.М., Маммадова П.Б.

### Резюме

Одной из актуальных проблем современной промышленности является создание материалов, устойчивых к термоокислительной деструкции. Поэтому поиск и изучение кинетики и механизма антиокислительного действия новых серосодержащих антиоксидантов является актуальной задачей современности. Целью исследования является изучение кинетики, механизма, анализ продуктов взаимодействия бисксантогенатов с гидропероксидом кумила для определения их антиокислительных свойств.

Замещённые бисалкилбензилксантогенаты были изучены в качестве антиоксидантов – ингибиторов окисления углеводов по модельной реакции с гидропероксидом кумила (ГПК). Установлено, что реакция протекает автокаталитически по ионному механизму. Рассчитаны кинетические параметры протекания этой реакции. Определены продукты распада ГПК.

Практическая и теоретическая значимость полученных результатов заключается в том, что полученные данные представляют собой рекомендации и научные обоснования для подбора эффективных серосодержащих антиоксидантов.

**Ключевые слова:** кинетика, механизм, ингибиторы окисления, ксантогенаты, гидропероксид кумила.

### ВВЕДЕНИЕ

Сероорганические соединения широко применяются в качестве присадок различного назначения в композициях к смазочным маслам, полимерным материалам [3, 6, 9]. Различные

сульфиды, дисульфиды, сульфонаты, дитиофосфаты, ксантогенаты, дитиокарбаматы и другие сероорганические соединения характеризуются широким спектром биологической и химической активности, включая антиоксидантные свойства, обусловленные их способностью ингибировать процессы окисления [2, 5, 7]. Был установлен механизм их ингибирующего действия, который заключается во взаимодействии с образующимися

### Yazışma üçün əlaqə:

Гулиев Ф.А.\*, Багирзаде Г.А., Гулиева О.М., Маммадова П.Б.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра

Фармацевтической токсикологии и химии

\*E-mail: fguliyev@mail.ru



© ATU and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

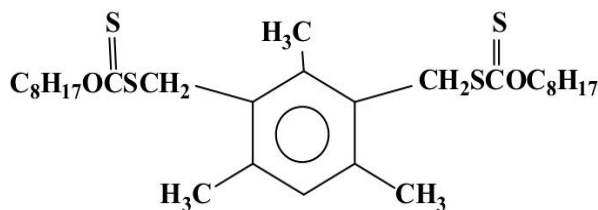
гидропероксидами. Реакция протекает по молекулярному механизму. Серосодержащие соединения, взаимодействуя с гидропероксидами по молекулярному механизму, предотвращают их свободнорадикальный распад, и таким образом, ингибируют окислительный процесс.

Ряд серо- и селенсодержащих эндогенных и экзогенных антиоксидантов (глутатион, глутатионпероксидаза, таурин, сульфорафан, диаллилсульфид, липоевая кислота, цистеин и метионин) эффективно ингибируют процессы

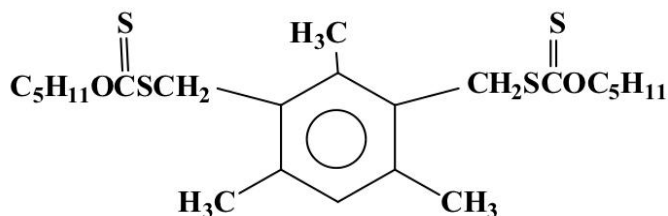
окисления в организме, взаимодействуя как с пероксильными радикалами, так и с гидропероксидами [1, 4, 8].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью поиска новых серосодержащих антиоксидантов и создания научных основ их подбора нами были изучены антиокислительные свойства двух ароматических бисксантогенатов (К-1: (2, 4, 6-триметилфенил)-1,3-бис(-S-метилден-о-октил-ксантогенат) и К-2: (2, 4, 6-триметилфенил)-1,3-бис(-S-метилден-о-амил-ксантогенат)) в реакции с ГПК.



**(К-1) (2, 4, 6-триметилфенил)-1,3-бис(-S-метилден-о-октил-ксантогенат)**



**(К-2) (2, 4, 6-триметилфенил)-1,3-бис(-S-метилден-о-амил-ксантогенат).**

Чистота К-1 и К-2 по данным элементного анализа составляла 97-98%.

Модельная реакция с ГПК проводилась в стеклянном реакторе при температуре 343-373К.

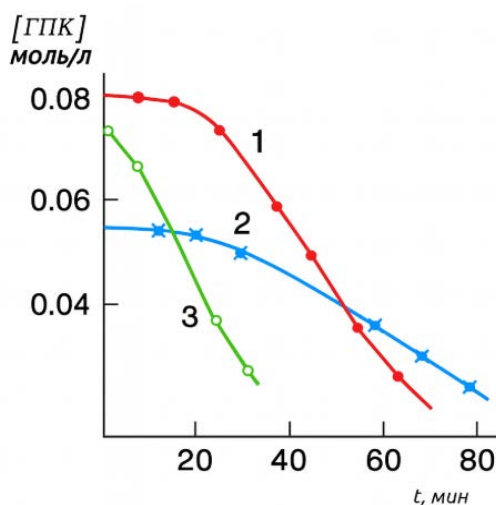
Перед началом реакции (добавлением К-1 и К-2) ГПК растворяли в хлорбензоле в диапазоне концентраций 0,08-0,20 моль/л. В течение всего времени проведения реакции систему непрерывно барботировали инертным газом с целью предотвращения окисления кислородом воздуха. С

помощью специальной пипетки периодически отбирались пробы и анализировались методом йодометрического титрования на содержание гидропероксида. По расходу ГПК определяли скорость реакции.

Было установлено, что ксантогенаты К-1 и К-2 активно взаимодействуют и разрушают ГПК. Реакция имеет автокаталитический характер.

Разложение гидропероксида протекает не по реакции с исходными ксантогенатами, а по реакции с

продуктом (продуктами) их указывают кинетические кривые окислительных превращений. На это реакций ГПК с К-1 (рис 1).



**Рис.1. Кинетические кривые разложения гидропероксида кумила в реакции с ксантогенатом К-1 (хлорбензол, азот, 353К).**

1 –  $[ГПК] = 8,1 \cdot 10^{-2}$  мол/л,  $[К-1] = 4 \cdot 10^{-5}$  мол/л

2 –  $[ГПК] = 5,1 \cdot 10^{-2}$  мол/л,  $[К-1] = 2 \cdot 10^{-5}$  мол/л

3 –  $[ГПК] = 7,7 \cdot 10^{-2}$  мол/л,  $[К-1] = 3 \cdot 10^{-5}$  мол/л

Каталитическая активность реакции ( $v$ ) – число молекул гидропероксида, распавшихся в реакции с одной молекулой ксантогената, рассчитывали по соотношению:

$$v = \frac{\Delta [ГПК]}{[K_x]_0}$$

где,

$\Delta[ГПК]$  – концентрация распавшегося гидропероксида,

$[K_x]_0$  – начальная концентрация ксантогенатов.

Как оказалось, каталитичность реакции К-1 и К-2 с ГПК равна нескольким тысячам ( $v_1 = 2,8 \cdot 10^3$ ,  $v_2 = 3,0 \cdot 10^3$ ), т.е одна молекула ксантогената может разрушить до 3000 молекул гидропероксида кумила. Близость значения  $v_1$  и  $v_2$  свидетельствует о том, что строение алкильных радикалов в молекулах бисксантогенатов не оказывает существенного влияния на их каталитическую активность в изученной реакции.

Оказалось, что кинетическое уравнение скорости химической реакции имеет первый порядок по гидропероксиду и дробный (0,5) по ксантогенатам.

$$v = k[ГПК] [K_x]^{0,5}$$

Для вычисления энергии активации этой реакции был изучен температурный ход в интервале 343-373 К. Энергию активации ( $E_a$ ) рассчитывали графическим методом. При этом экспериментальные данные были представлены в координатах Аррениуса ( $\ln k$ ;  $1/T$ ), здесь тангенс угла наклона равен  $(-E_a/R)$ ,

$$k_1 = 1,64 \cdot 10^7 \exp(-67,8 / RT) \text{ л}^{0,5} \text{ моль}^{0,5} \cdot \text{с}$$

$$k_2 = 1,91 \cdot 10^9 \exp(-79,2 / RT) \text{ л}^{0,5} \text{ моль}^{0,5} \cdot \text{с}$$

Как было отмечено, основным назначением серосодержащих антиоксидантов является их взаимодействие с различными пероксидами и гидропероксидами, которые образуются в процессе окисления углеводов.

Важнейшим вопросом этой реакции является вопрос о гомо- или гетеролитическом механизме его протекания. Основным критерием и доказательством гомо- или

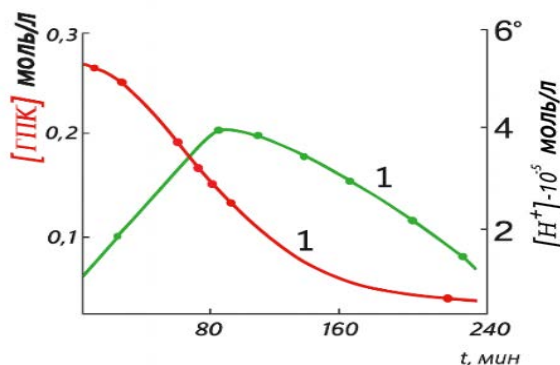
гетеролитического протекания реакции являются продукты распада ГПК. Хроматографический анализ продуктов реакции К-1 и К-2 с ГПК представлен в таб. 1.

**Таблица 1. Продукты реакции взаимодействия ГПК с К-1 и К-2 (353 К).**

$K_x$	Время, мин.	Концентрация ГПК, $10^{-3}$	Концентрация фенол, $10^{-3}$	Концентрация кумилового спирта, $10^{-3}$	Концентрация ацетофенона, $10^{-3}$	Концентрация $\alpha$ -метил стирола, $10^{-3}$	Концентрация метанола, $10^{-3}$	Концентрация ацетона, $10^{-3}$	$\Sigma$
К-1	12	69,5	1,50	2,40	2,18	2,10	7,59	13,10	98,37
	60	6,04	49,9	1,38	3,86	12,94	12,17	12,11	98,40
К-2	12	73,63	8,02	2,84	2,69	2,51	9,60	0,11	99,40
	80	6,04	46,50	4,38	2,16	13,74	13,07	13,47	99,36

Как видно из таблицы 1, основными продуктами распада ГПК являются фенол, кумиловый спирт, ацетофенон, альфа-метилстирол, метанол, ацетон и другие, то есть вещества, характерные как для гетеролитического так и гомолитического распада. Характерными веществами гомо- или гетеролитического распада среди продуктов распада ГПК являются фенол и кумиловый спирт. Первый характеризует гетеролитический распад, а второй гомолитический. Концентрация фенола к концу реакции

возрастает и многократно превышает концентрацию кумилового спирта. Это доказывает гетерогенно-каталитический характер реакций  $K_1$  и  $K_2$  с ГПК. Известно, что образование фенола из ГПК протекает под влиянием кислотных катализаторов [9]. С целью обнаружения кислот в процессе реакции, нами было проведено алкалиметрическое титрование (КОН в растворе этанол : вода = 1:1) продуктов реакции К-1 с ГПК (рис.2)



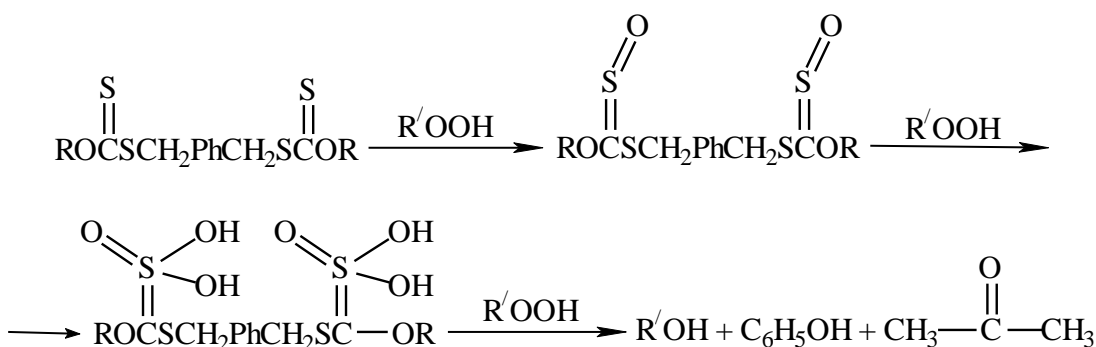
**Рис.2. Кинетические кривые расходования ГПК (1) и накопления кислот (2).  $[ГПК]=0,27$  мол/л, хлорбензол,  $[K-1]=5 \cdot 10^{-5}$ , азот, 343К.**

Было установлено, что при этом образуется некоторая нестабильная кислота, концентрация которой проходит через максимум, который по времени совпадает со стадией интенсивного распада ГПК.

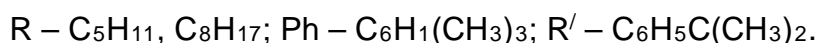
На кислотный характер продукта превращения ксантогената К-1 указывает и опыт с органическим основанием – пиридином. Введение его в реакционную смесь в концентрации, равной концентрации ксантогената как в начале реакции, так и на стадии интенсивного распада ГПК полностью тормозило реакцию.

Некоторые авторы (Дж. Скотт и др.) предположили, что в процессе реакции сульфидов с гидропероксидами, конечным продуктом окисления сульфидов является SO<sub>2</sub>, образующийся при термоллизе сульфоксидов и сульфоносов [9]. Нам не удалось обнаружить SO<sub>2</sub> среди газообразных продуктов реакции.

Полученные кинетические и аналитические данные позволяют предположить следующую схему этой реакции:



где,



Исходя из вышеуказанного было предположено, что в процессе реакции ксантогенатов с ГПК образуется нестабильная органическая сульфокислота (сульфеновая или сульфиновая).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Биксантогенаты К-1 и К-2 обладают свойствами превентивных антиоксидантов. Изучена кинетика и продукты их реакции с ГПК. В процессе взаимодействия с гидропероксидом кумила ксантогенаты превращаются в сульфокислоты, которые разрушают ГПК по нерадикальному молекулярно – каталитическому механизму.

Ароматические биксантогенаты могут рассматриваться как эффективные ингибиторы окисления углеводов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакции серосодержащих соединений с гидропероксидами могут протекать по разным механизмам. В изученных условиях было установлено, что это реакция протекает по ионному механизму. Реакция протекает автокаталитически, то есть в начале реакции ГПК реагирует с ксантогенатами по гомолитическому механизму. При этом образуется продукты окислительного превращения ксантогенатов, которые эффективно

катализирует распад ГПК по ионному механизму. Таким образом, бисксантогенаты проявляют свойства превентивных антиоксидантов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Qarayev E.A., Paşayeva S.A., Hüseynquliyeva K.F., Nəsirli İ.Ü. Toksikologiyada antioksidant fəallıq və təyini sınaqları. Azərbaycan Tibb Universitetinin Jurnalı. 2025, Vol. 5, №1. p.5-21. doi: <https://doi.org/10.28942/atuj.v5i1y2025.116>
2. Кашкай А.М., Фарзалиев В.М., Кулиев Ф.А., Касаикина О.Т., Гагарина А.Б. Ингибирующее действие серосодержащих полифенолов и аминифенолов в процессах окисления углеводов // Нефтехимия, 1982, т. 22, №3, с. 418-422
3. Кулиев А.М. Химия и технология присадок к маслам и топливам. 2-е издание, переработанное. -Л: Химия, -1985. -312 стр.
4. Кулиев Ф.А., Багирзаде Г.А., Насири Ф.М. Некоторые амиды и эфиры дитиоугольной кислоты как превентивные антиоксиданты / Fundamental and applied research in modern world. Abstracts of VIII International Scientific and practical conference. Boston, March 17-19, 2021. p.600-604
5. Кулиев Ф.А., Багирзаде Г.А., Насири Ф.М. Амиды и эфиры дитиоугольной кислоты как акцепторы пероксидных радикалов / Proceedings of IX International scientific and practical conference. Boston, 14-16 April, 2021, p. 408-412
6. Кулиев Ф.А., Багирзаде Г.А. Амиды тиокарбонных кислот как ингибиторы окисления // Proceedings of the scientific practical conference Current Problems In Medicine, dedicated to 90-th Anniversary of Azerbaijan Medical University, Baku, 14 May 2020, Azerbaijan Medical University Journal, 2020, Vol. 2, p.1-7
7. Nasiri F.M., Kuliyevev F.A., Efendi A.J., Kojarova L.I., Abdullayeva F.A., Melikova I.H., Aykan N.F. The study of inhibition effect of rhenium thioacetic and dithiocarbamic acids in oxidation reaction // Advances in Chemical Engineering and Science, 2015, № 5. p. 338-344
8. Quliyev F.A., Bagirzade G.A. Tiocarbonic acid amides as oxidation inhibitors // European Journal Technical and Natural Sciences. 2021, №1, p. 52-56
9. Scott G., Tusoff M. Mechanism of antioxidant action: antosynergictic antioxidants, containing chain – breaking and peroxidolytic functions // Europ. Polym. Journal, 1980, vol. 16, №6, p. 497-501.

## BƏZİ KSANTOGENATLARIN ANTIOKSİDANT TƏSİRİNİN KİNETİKASI VƏ MEXANİZMİ

*Quliyev F.Ə.\*, Bağırzadə Q.A., Quliyeva O.M., Məmmədova P.B.*

*Azərbaycan Tibb Universiteti, Əczaçılıq toksikologiyası və kimya kafedrası, Bakı,*

*\*E-mail: [fguliyev@mail.ru](mailto:fguliyev@mail.ru)*

### Xülasə

Müasir sənayedə aktual problemlərdən biri termiki oksidləşdirici parçalanmaya davamlı materialların yaradılmasıdır. Buna görə də, yeni kükürd tərkibli antioksidantların kinetikasi və antioksidant təsir mexanizminin öyrənilməsi aktual məsələdir. Tədqiqatın məqsədi: bis-ksantogenatların kumil hidroperoksidlə qarşılıqlı təsir məhsullarının kinetikasını, mexanizmini və təhlilini araşdırmaq, o cümlədən onların antioksidant xüsusiyyətlərini müəyyən etməkdir.

Əvəz edilmiş alkilbenzil ksantogenatları kumil hidroperoksid (KHP) ilə model reaksiya istifadə edərək antioksidantlar - karbohidrogen oksidləşmə inhibitorları - kimi öyrənilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, reaksiya ion mexanizmi vasitəsilə avtokatalitik şəkildə gedir. Bu reaksiyanın kinetik parametrləri hesablanmış və KHP-in parçalanma məhsulları müəyyən edilmişdir.

Alınan nəticələrin praktiki və nəzəri əhəmiyyəti ondadır ki, onlar effektiv kükürd tərkibli antioksidantların axtarışı üçün tövsiyələr və elmi əsaslandırma təqdim edirlər.

**Açar sözlər:** kinetika, mexanizm, oksidləşmə inhibitorları, ksantogenatlar, kumil hidroperoksid

## KINETICS AND MECHANISM OF THE ANTIOXIDANT ACTION OF SOME XANTHOGENATES

*Guliyev F.A.\*, Bagirzade G.A., Guliyeva O.M., Mammadova P.B.*

*Azerbaijan Medical University, Department of Pharmaceutical Toxicology and Chemistry, Baku*

*\*E-mail: [fguliyev@mail.ru](mailto:fguliyev@mail.ru),*

### Abstract

One of the pressing issues in modern industry is the creation of materials that are resistant to thermal-oxidative degradation. Therefore, the search for and study of the kinetics and mechanism of the antioxidant action of new sulfur-containing antioxidants is a pressing task of our time. The aim of the study is to investigate the kinetics, mechanism, and analysis of the products of the interaction of bisxanthogenates with cumyl hydroperoxide to determine their antioxidant properties.

Substituted alkylbenzylxanthogenates were studied as antioxidants-inhibitors of hydrocarbon oxidation in a model reaction with cumyl hydroperoxide (CHP). It was found that the reaction proceeds autocatalytically via an ionic mechanism. The kinetic parameters of this reaction were calculated. The decomposition products of CHP were determined.

The practical and theoretical significance of the obtained results lies in the fact that the obtained data represent recommendations and scientific justification for the selection of effective sulfur-containing antioxidants.

**Keywords:** kinetics, mechanism, oxidation inhibitors, xanthogenates, cumyl hydroperoxide

## IN VITRO ASSESSMENT OF BIOACTIVE MOLECULE-LOADED 3D-PRINTED CHITOSAN/MAGNESIUM-DOPED HYDROXYAPATITE SCAFFOLDS FOR BONE TISSUE REGENERATION

Hefzollesan Sahar<sup>1,2\*</sup>, Musayeva H.<sup>1</sup>, Mammadov A.<sup>1</sup>, Hefzollesan Sahra<sup>3</sup>, Mammadov R.<sup>1</sup>

### Abstract

The development of bioactive and biodegradable scaffolds through three-dimensional (3D) printing has emerged as a promising strategy for bone tissue engineering. In this study, a 3D-printed composite scaffold based on chitosan and magnesium-doped hydroxyapatite (Mg-HAp) functionalized with bioactive molecules including icariin, lithium chloride, and naringin was successfully fabricated and evaluated through in vitro investigations. Magnesium-doped hydroxyapatite nanoparticles were synthesized using a sol-gel method and incorporated into a chitosan matrix to produce a printable composite ink. The scaffolds were fabricated using extrusion-based 3D printing and subsequently freeze-dried to obtain a porous architecture suitable for cellular interaction. Physicochemical characterization of the scaffolds was performed using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and scanning electron microscopy (SEM), confirming the successful integration of polymeric and ceramic components. The scaffolds exhibited an interconnected porous structure with favorable pore size distribution and high swelling capacity, indicating their suitability for nutrient diffusion and cell attachment. Bioactivity evaluation in simulated body fluid demonstrated the formation of apatite-like mineral layers on the scaffold surface, confirming their biomineralization capability.

Biological performance was assessed using MC3T3-E1 osteoblast-like cells. Cell viability analysis using the CCK-8 assay showed enhanced cell proliferation after 24 and 72 h, indicating good cytocompatibility. SEM observations confirmed effective cell attachment and spreading on the scaffold surface. Furthermore, gene expression analysis using RT-qPCR demonstrated significant upregulation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, suggesting that the incorporated bioactive molecules promote osteogenic differentiation. Overall, the results indicate that the developed 3D-printed chitosan/Mg-HAp scaffold loaded with icariin, lithium chloride, and naringin exhibits favorable physicochemical properties, cytocompatibility, and osteogenic potential in vitro. These findings highlight the potential of the proposed scaffold system as a promising candidate for bone tissue engineering applications.

**Keywords:** 3D Printing, Tissue Engineering, Icariin, Mg-HAP, Naringin, Chitosan, Bone Density.

### INTRODUCTION

Tissue engineering has emerged as an alternative strategy focused on designing and constructing scaffolds and biomimetic biomaterials to repair tissue structures and positively interact with biological systems to

initiate regeneration [1,2]. It integrates concepts from materials science, cell biology, and immunology, offering multifunctional therapeutic tools. Scaffolds are particularly promising because they mimic the natural extracellular matrix,



providing an ideal biological environment for cell adhesion, proliferation, differentiation, and migration, which are essential for effective bone regeneration [1,3]. Additionally, the development of bioactive and biocompatible materials helps regulate the immunological environment, promoting healing and controlling chronic inflammation in bone tissue [3]. The bone matrix itself consists of mineral and organic components that are highly compatible and suitable for such applications [4-9].

One of the widely used polymers in tissue engineering is chitosan, known for its biocompatibility, antibacterial properties, and ability to support wound healing and tissue repair. Its non-toxicity and capacity to stimulate the immune system make it highly valuable in biomedical applications. Furthermore, chitosan is biodegradable, allowing it to be naturally absorbed in the body, which is crucial for medical use [10,11]. Studies such as Wang et al. (2017) have demonstrated that incorporating lipid derivative-based extracellular matrix components into chitosan enhances the recruitment and proliferation of bone marrow mesenchymal cells. Chitosan also improves the mechanical strength and bioactivity of scaffolds, increasing their osteogenic potential [12]. Its combination

with hydroxyapatite in nanocomposites has been extensively studied to match the mechanical properties of human bone tissues [13-16].

Hydroxyapatite (HAP), a ceramic nanocomposite, is another important material in tissue engineering because it closely resembles the mineral component of bone. It exhibits excellent biocompatibility and supports bone regeneration, making it widely applicable in medicine and dentistry [17,18]. However, its major limitation is poor mechanical strength [19,20]. To address this issue, researchers have explored the incorporation of metal ions to enhance both mechanical and biological properties. Magnesium (Mg), in particular, has shown promising results due to its fracture toughness and Young's modulus, which are similar to those of natural bone [21]. Magnesium also plays a crucial role in bone metabolism and can enhance bone formation when incorporated into scaffolds [22].

Nanocomposites composed of polymers and ceramics have demonstrated effectiveness in mimicking the nanoscale structure and biological properties of bone. In this study, chitosan–magnesium–hydroxyapatite nanocomposites were combined with bioactive agents such as icariin, lithium chloride, and naringin. Icariin, derived from *Epimedium* species, promotes osteogenesis through the BMP-2/RUNX2 signaling pathway and enhances osteoblast growth and mineralization [23-25]. Lithium chloride acts as an activator of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, which regulates cellular growth, proliferation, and differentiation, and supports angiogenesis and tissue regeneration [26-28]. Naringin, a flavonoid from citrus fruits, exhibits anti-inflammatory and angiogenic properties and promotes bone formation by increasing BMP-2 expression [29-32]. These bioactive

---

#### Yazışma üçün əlaqə:

Hefzollesan Sahar<sup>1,2\*</sup>, Musayeva H.<sup>1</sup>, Mammadov A.<sup>1</sup>,  
Hefzollesan Sahra<sup>3</sup>, Mammadov R.<sup>1</sup>

1 Azerbaijan Medical University, Department of Therapeutic  
Dentistry and Prosthodontics, Baku

2 MedEra Hospital, Dental Department, Baku, Azerbaijan

3 Karadeniz Technical University, Department of Dentistry,  
Trabzon, Turkey

\*E-mail: sahar.hefzollesan@amu.edu.az

compounds can be used individually or synergistically to enhance osteogenic activity and bone regeneration.

Recent advancements in three-dimensional (3D) printing technology have significantly improved scaffold design in tissue engineering. This technology allows precise control over scaffold architecture, including surface roughness, fiber arrangement, and pore structure. Such control enables the creation of complex scaffolds that closely resemble natural bone, thereby promoting cell growth and differentiation. 3D printing is increasingly used in bone repair and regeneration, particularly in cases where natural healing is insufficient, such as severe injuries or large bone defects [33-36].

The primary aim of this study is to develop scaffolds capable of healing critical-sized bone defects and enhancing osteogenesis in patients with compromised healing, such as those with osteoporosis or severe fractures, where natural bone repair is limited due to age, trauma, or surgical resection [37]. Although chitosan and hydroxyapatite are commonly used, the integration of magnesium doping along with a multifunctional bioactive cocktail (icariin, lithium chloride, and naringin) within 3D-printed scaffolds is novel.

This study proposes a unique nanocomposite scaffold that combines these materials to regulate the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. The scaffold is designed as a dual-function system that mimics the mineral composition of bone while simultaneously promoting osteogenesis and angiogenesis through bioactive molecules. Chitosan provides a biodegradable and antibacterial structural matrix, magnesium/doped hydroxyapatite (Mg-HAp) enhances osteoconductivity and mechanical strength, and the bioactive

cocktail stimulates key signaling pathways involved in bone regeneration.

Based on this concept, the study hypothesizes that incorporating this bioactive cocktail into an extrusion-based 3D-printed scaffold can create a synergistic microenvironment. This environment is expected to provide mechanical stability while activating multiple osteogenic pathways, thereby significantly improving bone regeneration compared to conventional scaffolds. The main objective is to develop this novel scaffold and evaluate its mechanical properties, biocompatibility, and osteogenic potential through both *in vitro* and *in vivo* studies.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Preparation of Chitosan Solution**

Chitosan powder (degree of deacetylation  $\geq 75\%$ , medium molecular weight) was purchased from Sigma-Aldrich (USA). Calcium nitrate tetrahydrate, magnesium nitrate hexahydrate, and ammonium dihydrogen phosphate used for hydroxyapatite synthesis were obtained from Merck (Germany). Icariin, lithium chloride, and naringin were also supplied by Sigma-Aldrich. All other chemicals, including glacial acetic acid, were of analytical grade. To prepare the chitosan solution, 0.2 g of chitosan was dissolved in 50 mL of 2% acetic acid and stirred for 6 h at room temperature until a homogeneous solution was obtained.

### **Synthesis of Magnesium-Doped Hydroxyapatite (Mg-HAp)**

Magnesium-doped hydroxyapatite nanoparticles were synthesized using a sol-gel process. Calcium nitrate and magnesium nitrate were mixed at different Mg/Ca molar ratios (0:1, 0.1:0.3, and 0.1:0.5) and stirred for 1 h to form a uniform precursor solution. Ammonium dihydrogen phosphate was then slowly introduced

under continuous stirring to initiate gel formation.

The resulting white gel was aged at room temperature for 24 h and subsequently calcined at 600 °C for 2 h. After calcination, the material was ground to obtain fine Mg-HAp nanopowder, which was later used in the fabrication of nanocomposite scaffolds.

### **Fabrication of 3D Printing Scaffold**

A chitosan solution was prepared by dissolving chitosan in 2% (v/v) acetic acid to obtain a concentration of 4.5% (w/v), followed by continuous stirring at room temperature for 6 h until a homogeneous solution was formed. Magnesium-doped hydroxyapatite (Mg-HAp) was then incorporated into the chitosan solution at a concentration of 0.45% (w/v) and mixed manually for 1 h to ensure uniform dispersion.

Subsequently, bioactive molecules including icariin (0.5 mg/mL), lithium chloride (1 mM), and naringin (0.1 mg/mL) were added to the chitosan/Mg-HAp mixture and stirred for an additional 1 h to obtain a homogeneous composite ink.

The scaffold structures (20 mm×20 mm×2 mm lattice design) were modeled using CATIA V5 developed by Dassault Systèmes (Vélizy-Villacoublay, France). The scaffolds were then fabricated using an extrusion-based 3D printing technique with the Abtin II 3D Printer manufactured by Abtin Fanavar (Iran).

After printing, potassium hydroxide (KOH) supplied by Merck was gradually added to the scaffolds for neutralization. After 10 min, the scaffolds were collected and stored at -20 °C. Freeze-drying was subsequently carried out after 24 h at 55 °C and 0.040 bar using an Alpha 1-2 LD plus freeze dryer manufactured by Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH (Germany).

### **Characteristics of 3D Printed Scaffolds**

#### **Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)**

Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) was used to identify the functional groups and interactions between the polymeric and ceramic components of the composite scaffolds. The analysis was performed using the Tensor 27 FTIR Spectrometer manufactured by Bruker. The samples were ground with potassium bromide (KBr) to prepare pellets prior to analysis. FTIR spectra were recorded within the wavenumber range of 500–4000  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Porosity and Pore Size Measurement**

The porosity and pore size distribution of the fabricated scaffolds were evaluated using scanning electron microscopy (SEM) images. The obtained images were analyzed using ImageJ (version 1.48v, USA). Porosity was calculated as the ratio of pore area to the total surface area of the scaffold image. Multiple SEM images were analyzed, and the average values were reported.

#### **Swelling Behavior of Scaffolds**

The swelling behavior of the scaffolds was investigated by immersing the samples in phosphate-buffered saline (PBS). Prior to the experiment, scaffold samples (10 mm × 10 mm × 2 mm) were freeze-dried and weighed to obtain the initial dry weight (W<sub>d</sub>). The samples were then incubated in PBS solution (pH 7.4) at 37 °C.

At predetermined time intervals, the scaffolds were removed from the solution, and excess surface liquid was carefully removed using filter paper. The swollen scaffolds were then weighed to determine the wet weight (W<sub>w</sub>). The swelling ratio was calculated using the following equation:

$$\text{Swelling Ratio (\%)} = (W_w - W_d) / W_d \times 100$$

Where  $W_w$  represents the wet weight of the sample and  $W_d$  represents the initial dry weight.

### Scaffold Bioactivity

The in vitro bioactivity of the fabricated scaffolds was evaluated by immersing them in simulated body fluid (SBF, 1× concentration). Scaffold samples with predetermined dimensions were prepared, and the required volume of SBF was calculated using the equation:

$$V = S / 10$$

**V** = required volume of simulated body fluid (SBF) in mL

**S** = surface area of the scaffold in mm<sup>2</sup>

### Mechanical Compression Test

The compressive mechanical properties of the scaffolds were determined using the AG-X Plus Universal Testing Machine manufactured by Shimadzu. Scaffold samples were prepared with dimensions of 10 × 10 × 5 mm<sup>3</sup>. Compression testing was performed between two steel plates at a constant crosshead speed of 1 mm/min until deformation occurred.

### In Vitro Biological Assay

#### Cell Culture

Osteoblast-like cells (MC3T3-E1, NCBI C555) obtained from the Pasteur Institute of Iran were used for the in vitro biological experiments. The cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle's Medium/Nutrient Mixture F-12 (DMEM/F-12) supplemented with fetal bovine serum (10%) and penicillin–streptomycin (1%). The cultures were maintained at 37 °C in a humidified incubator containing 5% CO<sub>2</sub>.

#### Cell Morphology Assessment

To evaluate cell morphology on the scaffolds, approximately 2 × 10<sup>4</sup> MC3T3-E1 cells were seeded onto each scaffold in DMEM/F-12 medium supplemented with 10% fetal bovine serum. After 24 h of incubation, the scaffold–cell constructs were removed from the culture medium and

gently washed with phosphate-buffered saline (PBS).

The samples were then fixed with 2.5% glutaraldehyde supplied by Sigma-Aldrich for 2 h. Following fixation, the constructs were dehydrated through a graded ethanol series, dried, and sputter-coated with gold. The morphology and attachment of the cells on the scaffold surface were subsequently examined using scanning electron microscopy (SEM).

#### Cell Viability Measurement on Scaffolds

Cell viability and proliferation were evaluated using a Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay. Two experimental groups were considered:

1. **Experimental group** ; MC3T3-E1 cells cultured on the fabricated nanocomposite scaffolds.
2. **Control group (positive control)** ; MC3T3-E1 cells cultured directly on tissue culture polystyrene (TCP) plates without scaffolds.

Prior to cell seeding, scaffold samples (6 mm diameter, 2 mm thickness) were sterilized with 70% ethanol and ultraviolet irradiation for 2 h, followed by washing with PBS. Cells were seeded onto both scaffold and control wells at a density of 5 × 10<sup>3</sup> cells per well.

After incubation periods of 24 and 72 h, 10 μL of CCK-8 reagent was added to each well and the plates were further incubated at 37 °C. The optical density (OD) was then measured at 450 nm using a microplate spectrophotometer to determine cell metabolic activity.

#### Determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC)

The antibacterial activity of the scaffolds was evaluated by determining the minimum inhibitory concentration (MIC) against *Staphylococcus aureus* using the broth microdilution method according to the

guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute.

An overnight culture of *S. aureus* was prepared and adjusted to a turbidity equivalent to the 0.5 McFarland standard (approximately  $1.5 \times 10^8$  CFU/mL) using a spectrophotometer at 625 nm. Scaffold suspensions were serially diluted in nutrient broth to obtain concentrations ranging from 1 to 1024  $\mu\text{g/mL}$  in a 96-well microplate.

Subsequently, 100  $\mu\text{L}$  of the bacterial suspension was added to each well containing the scaffold dilutions. For assay validation, two control groups were included:

- **Positive control:** bacterial suspension with nutrient broth without scaffold material to confirm bacterial growth.
- **Negative control:** sterile broth without bacteria to ensure medium sterility.

The microplates were incubated at 37 °C for 24 h. The MIC value was defined as the lowest scaffold concentration that completely inhibited visible bacterial growth.

### RT-qPCR Analysis of Wnt/ $\beta$ -Catenin Gene Expression

Quantitative real-time PCR (RT-qPCR) was performed to evaluate the expression levels of the Wnt and  $\beta$ -catenin genes in MC3T3-E1 cells cultured on the scaffolds. Cells grown on tissue culture polystyrene (TCP) plates served as the control group.

Total RNA was extracted from both experimental and control samples using TRIzol reagent supplied by DNAbiotech, ensuring identical processing conditions for all samples. The extracted RNA was subsequently reverse-transcribed into complementary DNA (cDNA) using the SuperRT cDNA synthesis kit (DNAbiotech) according to the manufacturer's instructions.

Quantitative PCR analysis was performed using Ultra SYBR mix provided by DNAbiotech. The primer sequences for the target genes (Wnt and  $\beta$ -catenin) as well as the housekeeping gene GAPDH are listed in Table 1. Gene expression levels were calculated using a comparative method, where the expression of the target genes was normalized to GAPDH and expressed as fold changes relative to the control group.

**Table 1. Sequences of primers for the expression of Wnt/ $\beta$ -catenin genes and the reference gene GAPDH**

Gene	Sequencing Primers
Wnt	F: TCTTACACGACCCAAAGCCC
	R: CAAGTCACCGTCCCTCCAAA
GAPDH	F: AGGTCGGTGTGAACGGATTTG
	R: TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA
$\beta$ -catenin	F: CCTACACAACCTTTCCACCA
	R: CTGGCGACCCAAGCATTTTC

## RESULTS

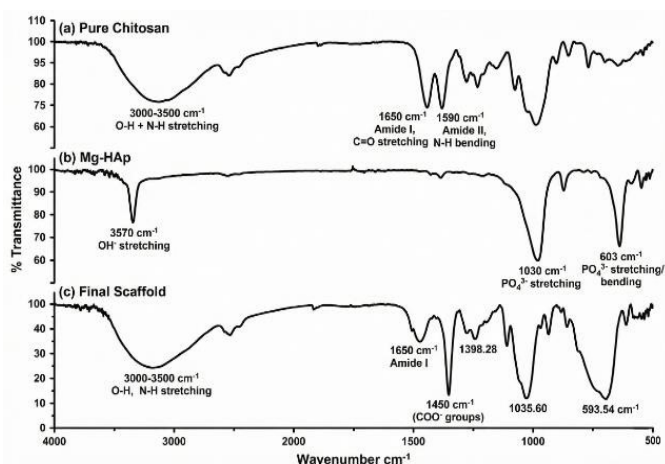
### Structural Characterization of the Fabricated Composite Scaffold

Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) analysis was performed to identify the functional groups of the individual components and to investigate the chemical interactions within the composite scaffold. The spectra of pure chitosan, synthesized magnesium-doped hydroxyapatite (Mg-HAp), and the fabricated 3D-printed nanocomposite scaffold were compared to confirm the successful incorporation of the ceramic phase into the polymer matrix. The corresponding FTIR spectra of chitosan, Mg-HAp, and the composite scaffold are presented in Figure 1.

Typical bands with chitosan at the purity spectrum ( $1650\text{ cm}^{-1}$ , Amide I, C=O stretching) and ( $1590\text{ cm}^{-1}$ , Amide II, N-H bending) were recorded. The wide band in the area of  $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$  is related to overlapping O-H and N-H

vibrations. In the Mg-HAp sample, the characteristic phosphate group ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) bands were observed at  $1030\text{ cm}^{-1}$  and  $603\text{ cm}^{-1}$ , as well as  $\text{OH}^-$  vibrations at  $3570\text{ cm}^{-1}$ .

The spectrum of the final nanocomposite scaffold combined characteristic peaks of the polymer matrix and ceramic filler, confirming successful incorporation. Notable spectral changes were observed: the amide I band at  $1650\text{ cm}^{-1}$  shifted, and the asymmetric  $\text{COO}^-$  absorption at  $1450\text{ cm}^{-1}$  became more pronounced, indicating interaction between the ceramic phase and the functional groups of chitosan. The intensity of the broad band at  $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$  also increased, reflecting enhanced hydrogen bonding among the scaffold components and the loaded bioactive agents (icariin, lithium chloride, and naringin). These spectral changes confirm the formation of a stable composite structure suitable for bone tissue engineering.



**Figure 1.** FTIR spectrums of pure Chitosan, synthesized Magnesium-doped Hydroxyapatite (Mg-HAp), and the final 3D printed nanocomposite scaffold doped with bioactive agents, are compared, and confirm successful incorporation of components.

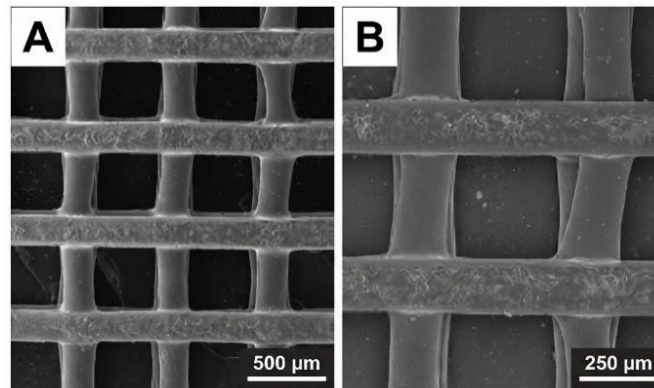
### SEM images of 3D Scaffolds and Porosity and Pore Size of Scaffolds

The blank scaffolds with an average thickness of  $451\text{ }\mu\text{m}$  showed chitosan and hydroxyapatite fibers, doped with

magnesium and loaded with bioactive components (icariin, lithium chloride, and naringin), with an average length of  $56\text{ }\mu\text{m}$ . Therefore, the average pore size of the scaffolds was higher ( $879\text{ }\mu\text{m}$ ). The

scaffolds had visible micropores, the diameter of which is less than 10  $\mu\text{m}$ . The scaffolds are therefore porous in nature with well-defined pores and strong pore walls. The lyophilization process had no effect and did not cause any shrinkage or other tissue anomalies.

Figure 2 shows SEM images of 3D scaffolds at a higher viewing angle. Table 2 is a summary of fiber thickness, pore size, percentage of porosity, and degree of porosity.



**Figure 2.** Scanning Electron Microscopy (SEM) micrographs of the 3D printed nanocomposite scaffolds showing the structural morphology. (A). low magnification view of the lattice structure illustrating interconnected pores (Scale bar: 500  $\mu\text{m}$ ). (B). High magnification view detailing the surface roughness and fiber integrity (Scale bar: 250  $\mu\text{m}$ ).

**Table 2. Dimensions of 3D printed scaffolds**

	3D printing scaffold
( $\mu\text{m}$ ) Strand thickness	451 $\pm$ 23
( $\mu\text{m}$ ) Pore size	879 $\pm$ 12
Porosity percentage	85.17 $\pm$ 4.1

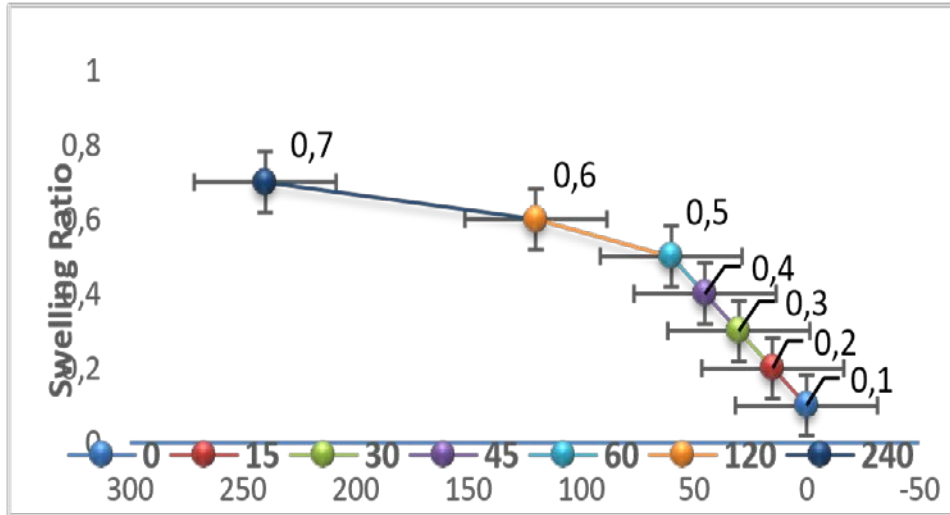
### Swelling Behavior of the Scaffolds

The swelling properties of the scaffolds were evaluated by monitoring their water absorption capacity (Figure 3). The results demonstrated that the dry scaffolds were capable of absorbing a considerable amount of water, indicating a high swelling capacity. As the immersion time increased, the swelling ratio gradually increased due to continuous water uptake by the scaffold structure.

However, after prolonged immersion, the rate of water absorption decreased and the

scaffolds eventually reached a swelling equilibrium. The highest swelling ratio was observed in the chitosan/Mg-HAp scaffolds containing the bioactive compounds icariin, lithium chloride, and naringin.

Furthermore, the results indicated that the addition of these bioactive molecules did not significantly alter the overall swelling kinetics of the scaffold. The observed swelling behavior can be attributed to the hydrophilic nature of the chitosan matrix and the porous architecture of the scaffold



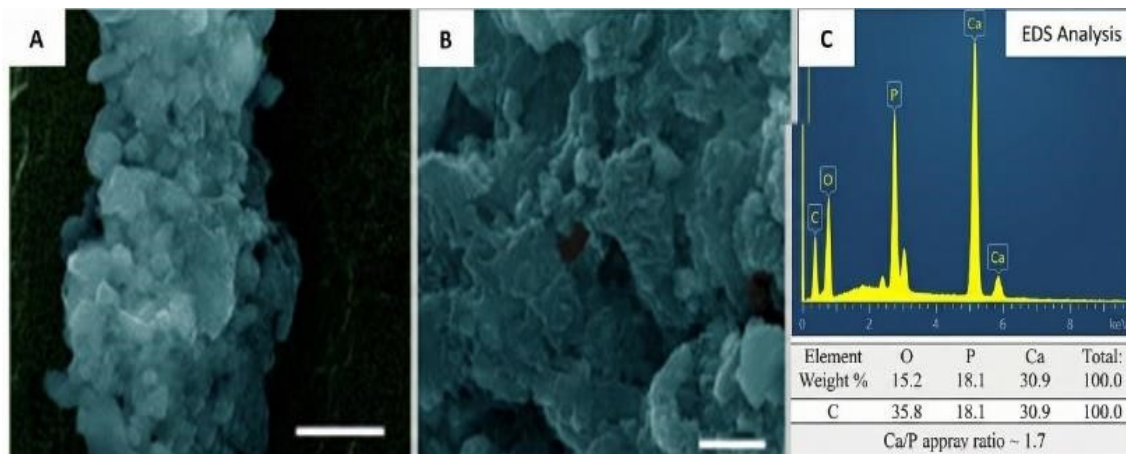
**Figure 3.** Swelling ratio of printed scaffold

**Bioactivity of the Scaffolds**

The bioactivity of the scaffolds was assessed by evaluating biomineralization after immersion in simulated body fluid (SBF) for 30 days. SEM analysis revealed the formation of dense, globular apatite-like mineral deposits covering the surface of the scaffold fibers (Figure 4).

To further confirm the chemical composition of the deposited mineral layer, Energy

Dispersive X-ray Spectroscopy (EDS) analysis was performed. The EDS spectra showed strong signals corresponding to calcium (Ca) and phosphorus (P), indicating the formation of calcium phosphate phases on the scaffold surface. These findings confirm the excellent biomineralization ability of the composite scaffold and demonstrate its potential to promote bone-like apatite formation, which is essential for bone tissue regeneration.



**Figure 4.** Bioactivity of scaffolds evaluated after 30 days of immersion in Simulated Body Fluid (SBF).Figure (A, B) SEM micrographs of the deposition of apatite-like mineral layers onto the scaffold structure at varying magnifications. (C) EDS analysis that proves the presence of Calcium and Phosphorus, which confirms the biomineralization potential of the scaffold.

### Mechanical Properties of the Scaffold

The mechanical performance of the scaffolds was evaluated using a uniaxial compression test. The results indicated that the fabricated scaffold exhibited a compressive strength of approximately 11.2

MPa and a Young's modulus of 89.7 MPa (Table 3).

These mechanical properties suggest that the scaffold possesses sufficient structural stability and mechanical support for potential applications in bone tissue engineering.

**Table 3.** Mechanical properties of scaffolds

Young's modulus (MPa)	Strain (percentage)	Compressive strength (MPa)
89.7±0.18	1.52±0.8	11.2±0.15

### DISCUSSION

The aim of tissue engineering approaches is to design scaffolds with structures and biological activities similar to those of the native extracellular matrix (ECM), as well as cellular activities conducive to tissue regeneration. Recently, with the development of various three-dimensional printing techniques, the ability to design scaffolds with controlled structures and geometries has greatly improved. These capabilities are of significant importance for bone tissue engineering, where the porosity, interconnectivity, and surface characteristics of scaffolds are essential for facilitating cell infiltration, nutrient transfer, and tissue formation.

The results of the current study show that the proposed fabrication method is capable of producing scaffolds that create a conducive microenvironment for bone regeneration by integrating various biological cues. The incorporation of these cues within a structurally controlled scaffold matrix provides both mechanical and biological stimulation, which is crucial for effective tissue regeneration. The fabricated scaffolds exhibited an average pore size of  $879 \pm 12 \mu\text{m}$  and a porosity of approximately 85%, which exceeds the commonly recommended threshold of 200–

$350 \mu\text{m}$  for cancellous bone mimicry [46]. While pore sizes in this range may reduce mechanical resistance, they are associated with enhanced vascularization and nutrient diffusion, which are critical for osteogenesis in larger defect scenarios [46]. These structural characteristics align with findings by Liu et al., who demonstrated that interconnected scaffolds with pore sizes around  $500 \mu\text{m}$  exhibited optimal osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in vitro [47].

Although direct measurements of protein adsorption and degradation behavior were not conducted in this study, some preliminary insights can be inferred from the physicochemical properties of the scaffolds. For instance, the high swelling ratio observed suggests an enhanced ability to absorb fluids, which may support the transport of nutrients, oxygen, and protein molecules within the scaffold. This behavior is consistent with the hydrophilic nature of chitosan and has been reported in comparable composite scaffolds; for example, Phatchayawat et al. observed similarly high swelling in bacterial nanocellulose–chitosan–HAp constructs and attributed it to the hydrophilic character of the polysaccharide matrix [47].

Furthermore, the rough surface morphology identified through characterization is advantageous for scaffold-based bone regeneration. Increased surface roughness can promote protein adsorption from the surrounding environment, thereby enhancing cell adhesion, proliferation, and spreading on the scaffold surface. The enhanced cell viability observed at 24 and 72 h using the CCK-8 assay is consistent with findings from comparable chitosan/HAp scaffolds evaluated with MC3T3-E1 cells. Kabirkoochian et al. similarly reported good cytocompatibility and progressive cell proliferation on hydroxyapatite-coated chitosan scaffolds, attributing this effect to the provision of adequate adhesion sites by the mineral phase. In the present study, the incorporation of Mg into the HAp lattice likely contributes further to this osteogenic environment, as magnesium ions are known to enhance osteoblast proliferation, suppress osteoclast differentiation, and stimulate angiogenesis [45].

In addition, the scaffolds demonstrated good mechanical integrity after 30 days in simulated body fluid (SBF), indicating that their degradation behavior is suitably controlled for bone healing applications. Maintaining structural stability during the early stages of implantation is critical, as the scaffold must provide temporary mechanical support while newly formed bone tissue gradually replaces it. Therefore, the observed stability in SBF suggests that the degradation rate of the scaffold is likely compatible with the initial stages of bone regeneration.

The compressive strength (11.2 MPa) and Young's modulus (89.7 MPa) recorded for the fabricated scaffolds are within a biologically relevant range for bone tissue engineering applications. According to Nazarian et al., human trabecular bone

typically exhibits compressive strength in the range of 0.1–30 MPa and modulus values between 10 and 3,000 MPa depending on anatomical site, porosity, and apparent density [38]. The mechanical values obtained in this study fall within the lower range reported for cancellous bone, which is consistent with the high porosity (~85%) of the fabricated scaffolds. Furthermore, these results are comparable to previously reported chitosan/hydroxyapatite-based 3D-printed scaffolds: for example, Ressler et al. reported compressive strength values between 4.04 and 10.17 MPa for UV-crosslinked chitosan/HAp composites [39], while pure porous HA ceramic scaffolds have demonstrated maximum compressive strengths as low as 1.92 MPa [40]. These comparisons confirm that the integration of Mg-HAp within a chitosan matrix via extrusion-based 3D printing yields mechanically superior constructs suitable for non-load-bearing bone defect applications, though further optimization may be required to meet the higher mechanical demands of cortical bone. The antibacterial evaluation performed against *Staphylococcus aureus* adds an important functional dimension to this study. Implant-associated bacterial infections are among the primary causes of failure in bone grafting and scaffold-based therapies, and the development of scaffolds with intrinsic antibacterial properties is therefore a clinically relevant objective [41].

Chitosan itself is well established as an inherently antibacterial biopolymer, acting primarily through electrostatic disruption of bacterial cell membranes [41]. The bioactive molecules incorporated into the scaffold—particularly naringin and icariin, which have reported anti-inflammatory and antimicrobial properties [29,31] may further contribute to the observed inhibitory effect

against *S. aureus*. Accordingly, the antibacterial findings of this study are directly relevant to the primary objective of scaffold-supported bone regeneration, as an infection-resistant scaffold can provide a more favorable microenvironment for osteogenesis and reduce post-implantation complications.

The gene expression data from RT-qPCR analysis demonstrated significant upregulation of Wnt and  $\beta$ -catenin markers in MC3T3-E1 cells cultured on the scaffolds, suggesting activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin osteogenic signaling pathway. The Wnt/ $\beta$ -catenin pathway is a well-established regulator of osteoblast differentiation and bone formation, and its activation has been extensively documented in osteogenic contexts [42,43]. It should be noted, however, that the conclusions drawn in this study are based solely on mRNA-level data. As highlighted by Cai et al. [44] and Tian et al. [45], mechanistic confirmation of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway activation in osteogenic studies typically involves concurrent protein-level analyses—such as western blotting for  $\beta$ -catenin and downstream targets including GSK-3 $\beta$  and Runx2—as well as immunofluorescence imaging to confirm nuclear translocation of  $\beta$ -catenin. Future studies should consider incorporating such analyses to provide a more comprehensive mechanistic understanding of the osteogenic activity of the developed scaffold. However, further studies are required to achieve a more comprehensive understanding of the biological performance of the scaffold system, including long-term degradation behavior and protein adsorption characteristics, for its effective application in bone tissue engineering.

## CONCLUSION

Bioengineered scaffolds fabricated through advanced 3D printing technologies represent a promising strategy for the development of precision regenerative therapies. In this study, a printable chitosan–magnesium-doped hydroxyapatite (Mg-HAp) composite scaffold functionalized with bioactive molecules icariin, lithium chloride, and naringin was successfully developed and characterized under in vitro conditions.

The incorporation of Mg-HAp and bioactive agents resulted in a highly porous scaffold structure with an increased average pore size, which is favorable for cell infiltration and tissue regeneration. In vitro biological evaluations demonstrated enhanced cell viability after 24 and 72 h of culture, indicating good cytocompatibility of the scaffold. Additionally, the scaffold exhibited antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, a finding of direct clinical relevance, as bacterial infection remains one of the leading causes of bone graft failure and implant-associated complications [41]. The scaffold also significantly upregulated the expression of osteogenic signaling markers associated with the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in MC3T3-E1 cells, as assessed by RT-qPCR gene expression analysis [42,43]. It should be noted that these findings are based on mRNA-level data; future studies incorporating protein-level confirmation such as western blotting for  $\beta$ -catenin and GSK-3 $\beta$  would further substantiate the osteogenic conclusions drawn in this in vitro study [44,45].

The results further indicated that scaffolds containing magnesium-doped hydroxyapatite and bioactive molecules promoted osteogenic gene expression more effectively than the control group under in vitro conditions. Overall, the

developed 3D-printed scaffolds demonstrated favorable cellular compatibility and showed the ability to upregulate osteogenic differentiation markers in vitro. While these characteristics suggest potential applicability in bone tissue regeneration, it should be emphasized that translation of these findings to clinical settings will require rigorous in vivo validation and long-term safety assessment.

To our knowledge, this study is among the first to report the in vitro osteogenic potential of 3D-printed chitosan/Mg-HAP scaffolds simultaneously functionalized with icariin, lithium chloride, and naringin as a combined bioactive system. Within the scope of this in vitro investigation, the incorporation of these bioactive molecules did not adversely affect the physicochemical properties of the scaffolds and showed no evidence of cytotoxicity toward MC3T3-E1 cells.

Future investigations should focus on elucidating the detailed cellular and molecular mechanisms underlying the osteogenic activity of these scaffolds, including protein-level validation of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway activation through western blotting or immunofluorescence assays [44,45]. Furthermore, comprehensive in vivo studies will be necessary to fully evaluate their bone healing capacity and long-term performance under physiological conditions, as the present findings are limited to in vitro observations and should be interpreted accordingly.

## REFERENCES

1. Bashiri Z, Khosrowpour Z, Moghaddaszadeh A, Jafari D, Alizadeh S, Nasiri H, et al. Optimizations of Placenta Extracellular Matrix-Loaded Silk Fibroin/Alginate 3D-Printed Scaffolds Structurally and Functionally for Bone Tissue Engineering. *Engineering in Life Sciences*. 2025;25(1):e202400085.
2. Utami SS, Raja N, Kim J, Sutejo IA, Park H, Sung A, et al. Support-less 3D bioceramic/extracellular matrix printing in sanitizer-based hydrogel for bone tissue engineering. *Biofabrication*. 2025;17(2):025017.
3. Mangani S, Vetoulas M, Mineschou K, Spanopoulos K, Vivanco Md, Piperigkou Z, Karamanos NK. Design and applications of extracellular matrix scaffolds in tissue engineering and regeneration. *Cells*. 2025;14(14):1076.
4. Saghebasl S, Akbarzadeh A, Gorabi AM, Nikzamir N, SeyedSadjadi M, Mostafavi E. Biodegradable functional macromolecules as promising scaffolds for cardiac tissue engineering. *Polymers for Advanced Technologies*. 2022;33(7):2044-68.
5. Same S, Kadkhoda J, Navidi G, Abedi F, Aghazadeh M, Milani M, et al. The fabrication of halloysite nanotube-based multicomponent hydrogel scaffolds for bone healing. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*. 2022;20:22808000221111875.
6. Sagart A, Jahandideh A, Asghari A, Akbarzadeh A, Mortazavi P. Investigating the regenerative effects of PRP and polycaprolactone-hydroxyapatite zeolite nanocomposites on wound healing after tooth extraction. *Journal of Comparative Pathobiology*. 2022;19(2):3873-82.
7. Rad F, Davaran S, Babazadeh M, Akbarzadeh A, Pazoki-Toroudi H. Biodegradable Electrospun Polyester-Urethane Nanofiber Scaffold: Codelivery Investigation of Doxorubicin-Ezetimibe and Its Synergistic Effect on Prostate Cancer Cell Line. *Journal of Nanomaterials*. 2022;2022(1):8818139.

8. Javadian N, Veshkini A, Jahandideh A, Akbarzadeh A, Asghari A. Ultrasonographic evaluation of Effect of Zeolite and Zeolite/Collagen nanocomposite scaffolds on healing of femur bone defect in rabbits. *Veterinary Research & Biological Products*. 2021;34(3):114-20.
9. Same S, Navidi G, Samee G, Abedi F, Aghazadeh M, Milani M, et al. Gentamycin-loaded halloysitebased hydrogel nanocomposites for bone tissue-regeneration: fabrication, evaluation of the antibacterial activity and cell response. *Biomedical Materials*. 2022;17(6):065018.
10. Frumento D, Ṫalu Ş. Immunomodulatory Potential and Biocompatibility of Chitosan–Hydroxyapatite Bio-composites for Tissue Engineering. *Journal of Composites Science*. 2025;9(6):305.
11. Shanmugavadivu A, Selvamurugan N. Surface engineering of 3D-printed polylactic acid scaffolds with polydopamine and 4-methoxycinnamic acid–chitosan nanoparticles for bone regeneration. *Nanoscale Advances*. 2025;7(6):1636-49.
12. Wang X, Yu T, Chen G, Zou J, Li J, Yan J. Preparation and characterization of a chitosan/gelatin/extracellular matrix scaffold and its application in tissue engineering. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 2017;23(3):169-79.
13. Etminanrezaeieh S, Rezazadeh K, Jalilnejad E, Rafiee R. Preparation and characterization of bio-waste derived chitosan/hydroxyapatite/pectin green biocomposite. *Scientific Reports*. 2025;15(1):24450.
14. Utami R, Habani MH, Sunaryono S, Munasir M, Sani NS, Yustanti E, et al. Natural-Based Magnetite/Hydroxyapatite/Chitosan Nanocomposite as Effective Drug Delivery Systems. *Journal of Cluster Science*. 2025;36(4):143.
15. Di Stefano A, Di Marco C, Toia F, Trapani M, Testa M, Di Leonardo S, et al. Effect of nanocomposite chitosan/hydroxyapatite pH-induced hydrogels on the osteogenic differentiation of spheroids from adipose stem cells. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025;299:140213.
16. Vidotti R, Yoshikawa A, Sant’Ana M, Souza H, Possebom L, da Rocha DN, et al. Reduction of inflammation and improvement of skin tissue repair using biomaterials composed of hydroxyapatite and chitosan associated to conditioned media derived from dental pulp stem cells. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025;308:142353.
17. Vaikundam M, Santhanam A. Magnesium oxide nanoparticles incorporated with dual polymers and pectin stabilized hydroxyapatite as a nanocomposite membrane for tissue engineering. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2025:137963.
18. Liu W, Cheong N, He Z, Zhang T. Application of hydroxyapatite composites in bone tissue engineering: a review. *Journal of Functional Biomaterials*. 2025;16(4):127.
19. Park J-E, Jang Y-S, Bae T-S, Lee M-H. Biocompatibility characteristics of titanium coated with multi walled carbon nanotubes—hydroxyapatite nanocomposites. *Materials*. 2019;12(2):224.
20. Vaiani L, Boccaccio A, Uva AE, Palumbo G, Piccininni A, Guglielmi P, et al. Ceramic materials for biomedical applications: an overview on properties and fabrication processes. *Journal of Functional Biomaterials*. 2023;14(3):146.
21. Imtiaz H, Riaz M, Anees E, Bashir F, Hussain T. Biodegradable zinc–magnesium

- alloys for bone fixation: A study of their structural integrity, corrosion resistance, and mechanical properties. *Materials Chemistry and Physics*. 2025;334:130429.
22. Chaudhari YS, Chaudhari MY, Gholap A, Alam MI, Khalid M, Webster TJ, et al. Surface engineering of nano magnesium alloys for orthopedic implants: a systematic review of strategies to mitigate corrosion and promote bone regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2025;13:1617585.
  23. Chen M, Cui Y, Li H, Luan J, Zhou X, Han J. Icaritin Promotes the Osteogenic Action of BMP2 by Activating the cAMP Signaling Pathway. *Molecules*. 2019;24:3875.
  24. Zhang X-y, Li H-n, Chen F, Chen Y-p, Chai Y, Liao J-z, et al. Icaritin regulates miR-23a-3p-mediated osteogenic differentiation of BMSCs via BMP-2/Smad5/Runx2 and WNT/ $\beta$ -catenin pathways in osteonecrosis of the femoral head. *Saudi pharmaceutical journal*. 2021;29(12):1405-15.
  25. Chen H, Weng Z, Kalinowska M, Xiong L, Wang L, Song H, et al. Anti-osteoporosis effect of bioactives in edible medicinal plants: a comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2025;65(22):4310-26.
  26. Vijaykumar A, Mina M. Lithium Chloride Exerts Differential Effects on Dentinogenesis and Osteogenesis in Primary Pulp Cultures. *Frontiers in Dental Medicine*. 2021;Volume 2 - 2021.
  27. Lu C, Chen C, Xu Y, Dai D, Sun C, Li Q. Activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling to increase B lymphoma Moloney murine leukemia virus insertion region 1 by lithium chloride attenuates the toxicity of cisplatin in the HEI-OC1 auditory cells. *Toxicology Letters*. 2025;403:50-65.
  28. Yang L, Lyu Z, Fan X, Zheng X, Wang Y. Lithium-Functionalized Sulfonated Polyetheretherketone with Dual Osteogenic-Angiogenic Property: A One-Step Bioactivation Strategy for Enhanced Implants Osseointegration. *Advanced Healthcare Materials*. 2025:e02072.
  29. Xu Y, He P, He B, Chen Z. Bioactive flavonoids metabolites in citrus species: their potential health benefits and medical potentials. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;Volume 16 - 2025.
  30. Wilcox L, Borradaile N, Huff M. Antiatherogenic Properties of Naringenin, a Citrus Flavonoid. *Cardiovascular Drug Reviews*. 2006;17:160-78.
  31. Chen T, Li G, Xu Y, Chen B. Naringin Mitigates Chondrocyte Apoptosis in Osteoarthritis by Suppressing the miR-29a-3p-Bax Pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2025;39(5):e70304.
  32. Lyu T, Liu X, Liu Y, Yang Z, Li P, Lu Y, et al. Naringin in repairing articular cartilage injury by activating TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway to attenuate inflammatory response. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2025;768:110396.
  33. Damiri F, Fatimi A, Liu Y, Musuc AM, Fajardo AR, Gowda BJ, et al. Recent advances in 3D bioprinted polysaccharide hydrogels for biomedical applications: A comprehensive review. *Carbohydrate polymers*. 2025;348:122845.
  34. Zhang L, Yang G, Johnson BN, Jia X. Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair. *Acta biomaterialia*. 2019;84:16-33.
  35. Hosseini SA, Pouredel B, Rajabi E, Alizadeh A. Surgical Time-Outs: Ritual or Real Safety Practice? Perioperative Care and Operating Room Management. 2025:100573.
  36. Hefzollesan S. Effect of Scaffolds Containing Chitosan and Hydroxyapatite in Bone Tissue Engineering Using Freeze-Drying Method: A Systematic

- Review. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2025;24(4):110.
37. Development of extrusion-based 3D-printed chitosan/magnesium-doped nanohydroxyapatite scaffolds functionalized with icariin, lithium chloride and naringin for enhanced bone regeneration in vitro and in vivo, Sahar Hefzollesan a,b, Hanife Musayeva a, Hamed Aghazadeh a,c,d,h, Aslan Mammadov a, Soheila Ajdary e, Rauf Baylarov f, Sahra Hefzollesan g, Rizvan Mammadov a, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2026.151005>
38. Nazarian A, von Stechow D, Zurakowski D, Muller R, Snyder BD. Bone volume fraction explains the variation in strength and stiffness of cancellous bone affected by metastatic cancer and osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2008;83(6):368-79. doi:10.1007/s00223-008-9174-x
39. Ressler A, Antunovic M, Teruel-Biosca L, Ferrer GG, Urlić I, Ivanković M, et al. Bioresorbable Chitosan-Based Bone Regeneration Scaffold Using Various Bioceramics and the Alteration of Photoinitiator Concentration in an Extended UV Photocrosslinking Reaction. *Gels*. 2022;8(11):696. doi:10.3390/gels8110696
40. Wei Q, Wang Y, Chai W, Zhang Y, Chen X. Molecular dynamics simulation and experimental study of the bonding characteristics of polymer binders in 3D powder printed hydroxyapatite bioceramic bone scaffolds. *Ceram Int*. 2022;48(24):36887-96. doi:10.1016/j.ceramint.2022.08.240
41. Tian Y, Wu D, Wu D, Cui Y, Ren G, Wang Y, et al. Chitosan-Based Biomaterial Scaffolds for the Repair of Infected Bone Defects. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:899760. doi:10.3389/fbioe.2022.899760
42. Arya PN, Saranya I, Selvamurugan N. Crosstalk between Wnt and bone morphogenetic protein signaling during osteogenic differentiation. *World J Stem Cells*. 2024;16(2):102-113. doi:10.4252/wjsc.v16.i2.102
43. Cai Y, Sun H, Song X, Zhao J, Xu D, Liu M. The Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway inhibits osteoporosis by regulating the expression of TERT: an in vivo and in vitro study. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(19):10326-10344. doi:10.18632/aging.205136
44. Abbasi N, Hamlet S, Love RM, Nguyen NT. Porous scaffolds for bone regeneration. *J Sci Adv Mater Dev*. 2020;5(1):1-9. doi:10.1016/j.jsamd.2020.01.007
45. Liu W, Cheong N, He Z, Zhang T. Application of hydroxyapatite composites in bone tissue engineering: a review. *J Funct Biomater*. 2025;16(4):127. doi:10.3390/jfb16040127
46. Phatchayawat P, Boonkum W, Chaikittiratana A, Puttiwong N, Chaivisuthangkura A. Bacterial Nanocellulose–Chitosan–Gelatin–Hydroxyapatite Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Macromol Biosci*. 2025;25:e202500299. doi:10.1002/mabi.202500299
47. Kabirkoohian A, Bakhshi H, Irani S, Sharifi F. Hydroxyapatite-coated carboxymethyl chitosan scaffolds for promoting osteoblast and stem cell differentiation. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023;195(6):3888-3899. doi:10.1007/s12010-022-03916-6

## SÜMÜK REGENERASIYASININ GÜCLƏNDİRİLMƏSİ ÜÇÜN BIOAKTİV MOLEKULLARLA YÜKLƏNMİŞ 3D ÇAP EDİLMİŞ XİTOZAN/MAQNEZİUM DOPİNLİ HİDROKSİAPATİT SKAFOLDLARININ BİOLOJİ QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Hefzollesan Sahar <sup>12\*</sup>, Məmmədov A.<sup>1</sup>, Musayeva H.<sup>1</sup>, Hefzollesan Sahra <sup>3</sup>, Məmmədov R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Azərbaycan Tibb Universiteti, terapevtik stomatologiya və ortopedik stomatologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

<sup>2</sup> MedEra Xəstəxanası, Stomatologiya şöbəsi, Bakı, Azərbaycan

<sup>3</sup> Qaradəniz Texniki Universiteti, Stomatologiya fakültəsi, Trabzon, Türkiyə

\*E-mail: sahar.hefzollesan@amu.edu.az

### Xülasə

Osteogenezi stimullaşdırma bilən bioaktiv skafoldların hazırlanması sümük toxuması mühəndisliyində əsas problemlərdən biridir. Bu tədqiqatda ikarin, litium xlorid və naringin ilə funksionallaşdırılmış xitozan və maqnezium dopinli hidroksiapatitdən (Mg-HAp) ibarət bioaktiv nanokompozit skafoldun bioloji xüsusiyyətləri araşdırılmışdır. Skafold ekstrüziya əsaslı 3D çap texnologiyası ilə hazırlanmış və onun xüsusiyyətləri **in vitro** və **in vivo** bioloji testlər vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Hüceyrə yapışması, proliferasiyası və osteogen siqnal aktivliyi osteoblastabənzər MC3T3-E1 hüceyrələri vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Hüceyrə canlılığı CCK-8 testi ilə müəyyən edilmiş, Wnt və  $\beta$ -katenin siqnal markerlərinin gen ifadəsi isə Real-Time PCR üsulu ilə analiz edilmişdir. Antimikrob aktivlik *Staphylococcus aureus* bakteriyasına qarşı minimum inhibitor konsentrasiyası (MIC) metodu ilə qiymətləndirilmişdir. Bundan əlavə, sümük regenerasiyası potensialı siçovul kəllə sümüyündə yaradılmış defekt modeli üzərində histoloji analiz vasitəsilə araşdırılmışdır.

Nəticələr göstərmişdir ki, skafold səthində hüceyrə proliferasiyası nəzarət qrupu ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır. Gen ifadəsi analizləri Wnt/ $\beta$ -katenin siqnal yolunun aktivləşdiyini göstərmişdir ki, bu da osteogen mexanizmlərin stimullaşdırıldığını göstərir. Skafold həmçinin 512  $\mu$ g/ml MIC dəyəri ilə antibakterial aktivlik nümayiş etdirmişdir. Histoloji qiymətləndirmə 8 və 12 həftədən sonra implantasiya olunmuş skafold ətrafında yeni sümük formalaşması və kollagen depozisiyasının tədricən artdığını təsdiq etmişdir. Bu nəticələr göstərir ki, bioaktiv molekullarla yüklənmiş xitozan/Mg-HAp skafoldları yüksək osteogen potensiala malikdir və sümük toxuması mühəndisliyi sahəsində perspektivli material hesab oluna bilər.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА 3D-НАПЕЧАТАННЫХ КАРКАСОВ ИЗ ХИТОЗАНА/ГИДРОКСИАПАТИТА, ЛЕГИРОВАННОГО МАГНИЕМ, ЗАГРУЖЕННЫХ БИОАКТИВНЫМИ МОЛЕКУЛАМИ, ДЛЯ УСИЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Хефзоллесан Сахар<sup>12\*</sup>, Мамедов А.<sup>1</sup>, Мусаяева Х.<sup>1</sup>, Хефзоллесан Сахра<sup>3</sup>, Мамедов Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра терапевтической стоматологии и ортопедической стоматологии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

<sup>2</sup> Больница MedEra, Стоматологическое отделение, Баку, Азербайджан

<sup>3</sup> Караденизский технический университет, факультет стоматологии, Трабзон, Турция

\*E-mail: sahar.hefzollesan@amu.edu.az

### Резюме

Разработка биоактивных каркасов, способных стимулировать остеогенез, является одной из ключевых задач в области инженерии костной ткани. В настоящем исследовании была изучена биологическая эффективность биоактивного нанокomпозитного каркаса, состоящего из

хитозана и гидроксиапатита, легированного магнием (Mg-НАр), функционализированного икарином, хлоридом лития и нарингином. Каркас был изготовлен с использованием технологии экструзионной 3D-печати и оценен с помощью **in vitro** и **in vivo** биологических тестов. Остеобластоподобные клетки MC3T3-E1 использовались для оценки адгезии клеток, их пролиферации и активности остеогенных сигнальных путей. Жизнеспособность клеток определяли с помощью теста ССК-8, а экспрессию генов сигнальных маркеров Wnt и  $\beta$ -катенина анализировали методом Real-Time PCR. Антимикробная активность против *Staphylococcus aureus* оценивалась методом определения минимальной ингибирующей концентрации (MIC). Кроме того, потенциал регенерации костной ткани исследовали на модели дефекта теменной кости крыс с последующим гистологическим анализом.

Результаты показали значительное увеличение пролиферации клеток на поверхности каркаса по сравнению с контрольной группой. Анализ экспрессии генов выявил активацию сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина, что свидетельствует о стимулировании остеогенных механизмов. Каркас также проявил антибактериальную активность с MIC значением 512 мкг/мл. Гистологическое исследование подтвердило прогрессирующее образование новой костной ткани и отложение коллагена вокруг имплантированного каркаса через 8 и 12 недель. Полученные результаты свидетельствуют о том, что каркасы из хитозана/Mg-НАр, загруженные биоактивными молекулами, обладают высоким остеогенным потенциалом и могут рассматриваться как перспективные материалы для применения в инженерии костной ткани.

## ORIJINAL MƏQALƏ

## AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

# QALXANABƏNZƏR VƏZİNİN DÜYÜNLÜ TÖRƏMƏLƏRİNİN DİAQNOSTİKASINDA TIRADS, KOMPRESSİON ELASTOQRAFIYA VƏ İİAB MÜAYİNƏLƏRİNİN BİRGƏ TƏTBİQİNİN NƏTİCƏLƏRİ

Hümmətov A.F.<sup>1</sup>, Məmmədova E.T.<sup>2\*</sup>, Rzayev T.M.<sup>1</sup>, Xıdırova N.M.<sup>1</sup>, Lətifova L.V.<sup>2</sup>

**Xülasə** Məqalədə qalxanabənzər vəzinin (QV) düyünlü törəmələrinin diferensial diaqnostikasının təkmilləşdirilməsi və müalicə taktikasının optimallaşdırılması məqsədi ilə aparılmış tədqiqat haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqata araşdırılmışdır. 2015–2024-cü illərdə düyünlü ur diaqnozu ilə müalicə alan 573 xəstə tədqiqata daxil edilmişdir. Xəstələr iki qrupa bölünmüşdür: I qrupa daxil edilmiş xəstələrin ultrasəs müayinəsində şübhəli düyünlərdən incə iynə aspirasiya biopsiya, II qrupda isə kompression elastoqrafiya ilə sərt sahədən “nişanlanmış” biopsiya aparılmışdır. II qrupda İİAB tətbiqi cərrahi əməliyyatların sayını 2 dəfədən çox azaltmışdır. Bədxassəli düyünlər I qrupda 20,3%, II qrupda isə 26,8% hallarda aşkar edilmişdir ( $p<0,001$ ). TIRADS, Bethesda təsnifatı və kompression sonoelastoqrafiyanın birgə istifadəsi düyünlərin əməliyyatdan əvvəl dəqiq diaqnostikasını və bədxassəlilik riskinin qiymətləndirilməsinə kömək edir.

**Açar sözlər:** kompression sonoelastoqrafiya, TIRADS, qalxanabənzər vəzi düyünləri, incə iynə aspirasiya, İİAB

## GİRİŞ

Qalxanabənzər vəzinin (QV) düyünlü törəmələrinin (DT) diaqnostikası və müalicəsi uzun illərdir ki, klinik tireoidologiyanın həllini tam tapmayan aktual problemlərindən biri kimi qalmaqdadır. Son illərin tədqiqatlarına görə

dünya əhalisinin  $\frac{1}{3}$ -də USM ilə QV-də düyün aşkar edilməsi, həmin düyünün xəstələrin 10%-də bədxassəli struktura malik olması sübut edilmişdir [1,2]. Bu baxımdan düyünün patomorfoloji strukturunun təyini böyük praktik əhəmiyyət kəsb edir.

Son illərdə qalxanabənzər vəzi düyünlü törəmələrinin morfoloji verifikasiyasının təkmilləşdirilməsinin təkamülünün əsas mərhələsini təşkil edən müayinə üsullarından biri olan TIRADS təsnifat sistemi (Thyroid Imaging Reporting and data System) düyünlərdə bədxassəlik riskinin USM meyarları ilə dəyərləndirilməsi araşdırılmasını əsaslanmışdır [3]. TIRADS sisteminin tətbiqi diaqnostika prosesinin

### Yazışma üçün əlaqə:

Hümmətov A.F.<sup>1</sup>, Məmmədova E.T.<sup>2\*</sup>, Rzayev T.M.<sup>1</sup>, Xıdırova N.M., Lətifova L.V.<sup>2</sup>

Azərbaycan Tibb Universiteti, I1 və III2 cərrahi xəstəliklər kafedraları, Bakı

\*E-mail: ememmedova2@amu.edu.az



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

optimallaşdırılması ilə bərabər (İİAB-a göstərişlərin məhdudlaşdırılması hesabına) bu və ya digər səviyyədə onkoloji riski olan xəstələrdə qalxanabənzər vəzi xərcənginin diaqnostikasının təkmilləşdirilməsi və keyfiyyətinin artırılmasına imkan verir [3,4]. Xoş və bədxassəli qalxanabənzər vəzi düyünlərinin diferensial diaqnostikasında İİAB-dan geniş istifadə edilir [5]. Çoxsaylı tədqiqatların nəticələrinə əsasən İİAB-ın həssaslığı, xüsusilə qalxanabənzər vəzinin bədxassəli xəstəliklərinin diaqnostikasında 54-90% (orta hesabla 80%), spesifikliyi 60-99% (orta hesabla 92%) təşkil edir. İİAB-ın yalan müsbət nəticələri 1-77%, yalan mənfi nəticələri 0,5-11,5% arası dəyişir [6, 7]. İİAB-ın nəticələri 65% xoşxassəli, 20% şübhəli, 5% bədxassəli və 10% qeyri-adekvat olaraq bildirilmişdir [6]. Bununla belə, bu yanaşmanın əsas çatışmazlıqları onun invaziv olması, təcrübə tələb etməsi və nümunələrin 10-20%-nin diaqnostik cəhətdən qeyri-adekvat olması səbəbindən təkrar biopsiya tələb etməsidir. Bundan əlavə, İİAB düyünlərinin seçimi yaxşı aparılmazsa, bir çox xəstədə lazımsız müdaxilələrə və yüksək xərclərə səbəb ola bilər [7-9].

Son illərin metaanaliz tədqiqatlarının nəticələrinə görə QV-in DT-nin xərcəng riskinin qiymətləndirilməsində İİAB (incə iyne aspirasion biopsiya) üsülü ilə müqayisədə kompression sonoelastoqrafiya (KSEQ) üsulunun daha yüksək informativliyə (dəqiqliyə) malik olması sübut edilmişdir. KSEQ başqa sözlə vəzin "elektron palpasiyası" adlandırılır, çünki o, toxumaların konsistensiyasının keyfiyyətli qiymətləndirilməsini təmin edir [10,11]. Müayinənin İİAB-yə göstərişlərin dəqiqləşdirilməsində, o cümlədən lüzumsuz (eksplorator) İİAB-ın tətbiq dairəsinin məhdudlaşdırılmasında böyük rolu vardır. Məhz bu vəziyyət tədqiqat işimizin baza prinsipini təşkil etmişdir.

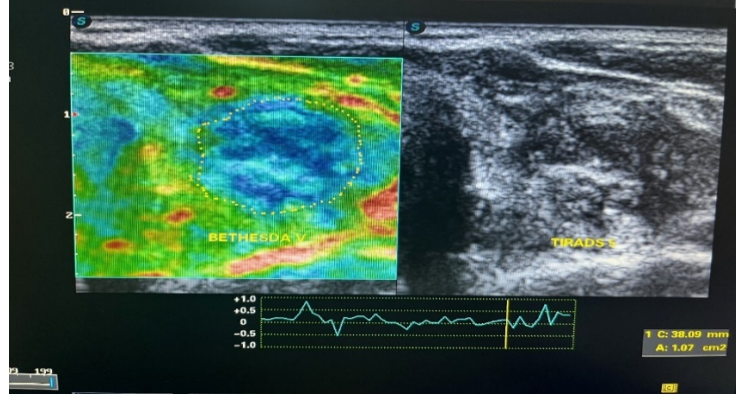
Tədqiqat işi müxtəlif müayinə üsullarının (TİRADS, kompression sonoelastoqrafiya və İİAB) diaqnostik imkanlarının və nəticələrinin müqayisəli qiymətləndirilməsi əsasında qalxanabənzər vəzi düyünlərinin diferensial diaqnostikasının təkmilləşdirilməsinə və müalicəsinin nəticələrinin optimallaşdırılması məqsədilə aparılmışdır.

## MATERIAL VƏ METODLAR

Tədqiqat işinə 2015-2024-cü illər ərzində Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə Klinikası və özəl "Real hospital" a (Bakı ş.) düyünlü ur diaqnozu ilə müraciət etmiş 573 daxil edilmişdir. Xəstələr iki qrupa bölünmüşdür: I qrupa 200 xəstə ; II qrupa 373 xəstə daxil edilmişdir. Hər iki qrupa aid xəstələrin müayinəsi standart protokola uyğun olaraq USM B-mod rejimdə 10-12 MHZ linear ötürücü vasitəsilə "Toshiba Aplio" (Yaponiya) və Sonoscape S9 pro" cihazları (Çin XR) ilə aparılmış, hər iki qrupda aşkar olunmuş düyünlər TİRADS təsnifatı ilə qiymətləndirilmişdir [9]. I qrupda (TİRADS + İİAB), "şübhəli" görüntülü düyünlərdən İİAB materialları götürülmüş, II qrupda (TİRADS + KSEQ +İİAB) isə həmçinin, düyünlərdə kompression sonoelastoqrafiya (KSEQ) aparılmış və düyünün sərt hissəsi (tünd göy rəng) müəyyən edildikdən sonra "nişanlanmış" nahiyədən biopsiya alınmışdır (Şəkil 1). Alınmış nəticələrə uyğun müalicə üsulları (dinamiki nəzarət,azinvaziv və açıq cərrahi müalicə üsulları) seçilmişdir. Düyünün elastikliyi Elastiklik Əmsalı ilə qiymətləndirilmişdir. Elastiklik Əmsalı (EƏ) 1 və 2 - yumşaq düyün (xoşxassəli); EƏ 3 - yarımsərt (əsasən xoşxassəli); EƏ 4 və 5 - sərt (sərtləşmiş) düyün (bədxassəli). İİAB xəstənin arxası üstə uzanmış vəziyyətində və başı cüzi ekstansiyada ikən USM müşayiəti ilə icra edilmişdir. İynənin ucu düyünün içərisində tam olaraq göründükdən sonra onun möhtəviyyəti 3-5

dəfə aspirasiya edilmişdir. İİAB-dən sonra yaxma preparatları Diff Quik üsulu ilə havada qurudulduqdan sonra sitoloji müayinəyə göndərilmiş və Bethesda təsnifatı (2009) ilə qiymətləndirilmişdir.

Cərrahi əməliyyatdan sonra histopatoloji nəticələr xoş- və bədxassəli olaraq 2 kateqoriyada qiymətləndirilmişdir.



**Şəkil 1.** Düyünün biopsiya olunacaq sərt hissəsi-tünd göy rəngli

Statistik işlənmələr üçün Statistica 8.0 və SPSS 16.0 proqramları istifadə edilmişdir. ROC analizi ilə həssaslıq və spesifiklik araşdırılmışdır. Ultrasəs əlamətlərinin diaqnostik imkanlarının xarakteristikası üçün sübutlu təbabətin prinsiplərinə əsasən onların həssaslığı, spesifikliyi, müsbət və mənfi proqnostik dəyəri və dəqiqliyi müvafiq düsturlarla hesablanmışdır.

### TƏDİQIQTIN NƏTİCƏLƏRİ

Tədqiqat qrupunda qadınlar (503; 87,8%) kişilərdən (70; 12,2%) dəfələrlə üstünlük

təşkil etmişdir. I qrupda izo- və ya hipoxogen solid komponentli 185 düyümdən incə iynə aspirasiya biopsiyası (İİAB) alınmış və sitoloji müayinənin nəticələri Bethesda təsnifatına görə təhlil edilmişdir.

I qrupda həm TIRADS, həm də Bethesda təsnifatları ilə müayinə olunmuş xəstələrin sayı arasında statistik fərq müəyyən edilmişdir ( $\chi^2=206,21; p=0,000$ ). Bu xəstələrdə aparılmış patohistoloji müayinələrin və İİAB-ın nəticələri 1-ci cədvəldə təqdim edilmişdir.

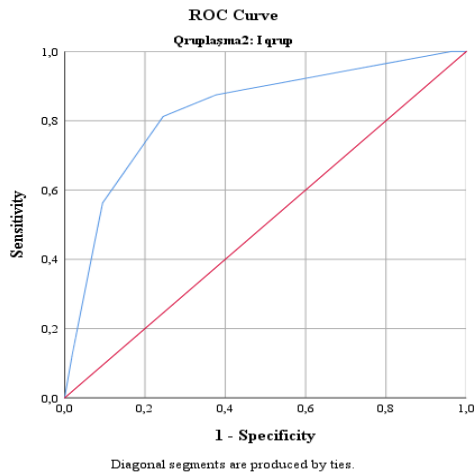
**Cədvəl 1.** I qrup xəstələrdə düyünlərin TIRADS təsnifatına əsasən götürülən İİAB-nin sitoloji müayinəsi nəticələri

TIRADS Kateqoriya sı	Düyü n sayı	Bethesd a I	Bethesd a II	Bethesd a III	Bethesd a IV	Bethesd a V	Bethesd a VI
III	151	10 (6,6%)	115 (76,2%)	15 (9,9%)	7 (4,6%)	3 (2,0%)	1 (0,7%)
Iva	15	0 (0%)	3 (20%)	1 (6,7%)	10 (66,7%)	1 (6,7%)	0 (0%)
Ivb	17	2 (11,8%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	10 (58,8%)	1 (5,9%)
V	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)

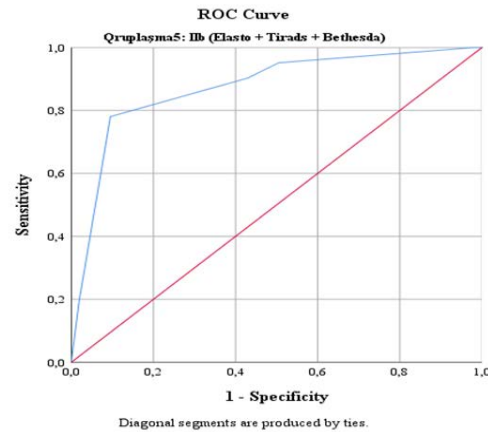
Operativ müalicə edilən 16-da (20,3%) patohistoloji nəticə bədxassəli olmuşdur. Xoş- və bədxassəli patohistoloji nəticələrdə Bethesda təsnifatı üzrə II olan xəstələrin sayı, Bethesda təsnifatı IV-VI olan xəstələrin sayı arasında statistik dürüst fərq qeydə alınmışdır ( $\chi^2= 20,533$ ,  $p\leq 0,001$ ).

Hər iki qrupda İİAB-nın düyünlərin proqnozlaşdırmasında əhəmiyyəti ROC əyrisi ilə (Receiver Operating Characteristics/qəbuledicinin xarakterik əməliyyat əyrisi) analiz edilmişdir. (Şəkil 2.)

a)



b)



**Şəkil 2.** a) İİAB-nin diaqnostik imkanlarını əks etdirən ROC-əyrisi (I qrup). b) TIRADS, kompression sonoelastografiya və İİAB üsullarının birgə tətbiqinin diaqnostik imkanlarını əks etdirən ROC-əyrisi

ROC analizi aparılarkən AUC (əyri altındakı sahə)  $S=0,828\pm 0,061$ ; 95% Eİ (0,709–0,948),  $p=0,000$  hesablanmışdır I qrupdakı tədqiqatımızın nəticələrinə görə tiroid xərçənginin diaqnostikasında Bethesda III-dən böyük olan hallarda İİAB-nin həssaslığı

81,3±9,8%, spesifikliyi 75,5±5,9% olmuşdur (Şəkil 2).

II qrupda biopsiya materialı götürülmüş 373 xəstənin məlumatlarının TIRADS və Bethesda təsnifatları ilə müqayisəli təhlili aparılmışdır.

**Cədvəl 2.** II qrup xəstələrdə düyünlərdən TIRADS təsnifatına əsasən götürülən İİAB-nin sitoloji müayinəsi nəticələri

TIRADS kateqoriyası	Düyün sayı (n)	Bethesda I	Bethesda II	Bethesda III	Bethesda IV	Bethesda V	Bethesda VI
TIRADS II	20	–	18 (90,0%)	–	2 (10,0%)	–	–
TIRADS III	218	3 (1,4%)	127 (58%)	15 (6,9%)	63 (28,9%)	9 (4,1%)	1 (0,5%)
TIRADS Iva	56	–	23 (37,1%)	1 (1,6%)	25 (41,0%)	5 (8,2%)	7 (11,5%)
TIRADS Ivb	52	–	5 (9,6%)	3 (5,8%)	13 (25,0%)	20 (38,5%)	11 (21,2%)
TIRADS V	27	–	2 (9,1%)	–	–	–	4 (18,2%)

**Qeyd:** TIRADS- Qalxanabənzər vəzi düyünlərinin USM-də qiymətləndirilməsi təsnifatı

### *Bethesda- Qalxanabənzər vəzi düyünlərindən alınan İİAB-nin nəticəsini əks etdirən təsnifat*

II qrupda (n=373) kompression sonoelastoqrafiya (KSEQ) altında düyünün sərt hissəsi (tünd mavi rəng) müəyyən edilərək İİAB olunmuş düyünlərin sitoloji müayinəsinin və elastoqrafiyasının nəticələrinin müqayisəli təhlili aparılmışdır. KSEQ nəzarəti altında düyünlərin sərt hissəsindən aparılmış İİAB-nin sitoloji nəticələri ilə Bethesda təsnifatına uyğun xəstələrin sayı arasında statistik fərq müəyyən edilmişdir ( $\chi^2=166,61$ ,  $p\leq 0,001$ ). II qrupun operativ müalicə edilmiş 168 xəstəsində düyünlü törəmənin patohistoloji müayinəsinin nəticələri ilə Bethesda təsnifatının nəticələrinin birgə təhlili aparılmışdır. 123 pasientin düyünlərində (73,2%) xoş-, 45-də (26,8%) isə bədxassəli patohistoloji nəticələr alınmışdır (Şəkil 1.) II qrupda patohistoloji nəticələr üzrə Bethesda təsnifatının göstəriciləri arasındakı korrelyasiya statistik əhəmiyyətli olması ilə fərqlənmişdir ( $\chi^2= 78,86$ ,  $p<0,001$ ).

II qrupda kompression sonoelastoqrafiya ilə hədəflənmiş sahələrin İİAB-nin ROC analizi zamanı  $AUC S=0,865\pm 0,034$ ; 95% Eİ (0,799–0,932),  $p<0,001$  hesablanmışdır. QV xərçənginin diaqnostikasında Bethesda III-dən böyük hallarda İİAB- nın həssaslığı  $91,1\pm 4,2\%$ , spesifikliyi  $49,6\pm 4,5\%$  olmuşdur (Şəkil 2.)

### **MÜZAKİRƏ**

İİAB tiroidektomiya tələb edən düyünlərin aşkar edilməsinə və xoşxassəli düyünlər üçün tiroidektomiya hallarının azaldılmasına kömək edir. İİAB QV düyünlərinin diaqnostikasında yüksək effektivliyə malikdir, həssaslığı 77% və spesifikliyi 95%, ümumi dəqiqliyi 92% təşkil edir [5].

R. M. Osama və həmm. tərəfindən aparılan tədqiqatda tək və dominant qalxanabənzər

vəzin düyünləri olan xəstələrdə TIRADS və Bethesda təsnifat sistemləri arasında diaqnostik korrelyasiya zəif olduğu göstərilmişdir. ROC əyrisinin təhlilində isə TIRADS  $\geq 3$  cutt of dəyərində bədxassəli və xoşxassəli düyünləri fərqləndirmə imkanına malikdir. Lakin TIRADS sistemindən fərqli olaraq İİAB nəticəsi yalnız Bethesda II də statistik əhəmiyyətli fərqlənmişdir. Bununla belə, Bethesda-nın ümumi dəqiqliyi TIRADS təsnifatından bir qədər yüksək olmuşdur [6]. Tədqiqatımızın nəticələrinə görə tiroid xərçənginin diaqnostikasında Bethesda III-dən böyük olan hallarda İİAB-nin həssaslığı, bədxassəli düyünləri seçmə qabiliyyəti I qrupda 81,3%; II qrupda isə 91,1% olmuşdur.

Bədxassəliliyin təyində İİAB-ın qızıl standart olmasına baxmayaraq, düyünlərin düzgün seçilməsi də əhəmiyyətlidir. Ədəbiyyat məlumatlarına görə ultrasəsə idarə olunan İİAB müayinəsi yanlış mənfi nəticələrin tezliyi 3%-dən azdır [6,7]. Apardığımız tədqiqatda II qrupda TIRADS dəyərləndirməsi ilə yanaşı, elastoqrafiyanın icrası ilə düyünlərin sərtliyi araşdırılmış və biopsiya məhz sərt sahələrdən götürülmüşdür. Bu zaman İİAB-də həssaslıq 91,1%, müqayisə qrupumuzda isə 81,3% təşkil etmişdir. Qalxanabənzər vəzi düyünlərin 1343 sitoloji nəticəsinin təhlilindən aydın olmuşdur ki, ultrasəs müayinəsinin nəticələri şübhəli olduqda bədxassəli törəmə dərəcəsi 29%-ə çata bilər, ultrasəs nəticələri normal olduqda isə bu göstərici cəmi 0,6%-ə çata bilər [7]. Brito və həmm. tədqiqatlarında İİAB-nin həssaslığını 83%, yalan mənfi nəticələrinin 5% olduğunu göstərmişdilər [8]. Qalxanabənzər vəzi düyünlərinin əksəriyyəti ləng gedişli olsa da, erkən diaqnostikanın əhəmiyyəti böyükdür [8,9]. Qeyri-adekvat prosedurlardan sonra prosedur təkrarlana bilər. İİAB-ın ən böyük çatışmazlığı həm aspirasiya, həm də sitopatoloji qiymətləndirmə zamanı

təcrübəli mütəxəssislərin iştirakının vacibliyidir.

E. Alçı (2023) tədqiqatlarında İİAB-ın düynlərin 40,8%-də histopatoloji nəticə ilə uyğun gəldiyini, 59,2%-də isə uyğun gəlmədiyini göstərmişlər. İİAB-a həssaslıq və spesifikliyin bu geniş diapazonu müəlliflərin yalan müsbət və yalan mənfi nəticələrinin necə müəyyənləşdirməsindən və onların "aralıq" sitologiyaları necə təsnif etməsindən asılı olduğunu bildirmişlər. Həmçinin, E. Alçı və həmm. (2023) araşdırmasında "aralıq" düynlər də nəzərə alındıqda İİAB-nin ümumi həssaslığı 88,2%, spesifiklik 35,0%, pozitiv predikativ dəyər -31,6%, neqativ prediktiv dəyər-89,7% rast gəldiyini göstərmişdir [5]. Bir çox tədqiqatlarda İİAB-ın effektivliyini azaldan səbəblərə götürülən materialın yetersiz olması, düynün homogen olmaması, patositoloqun təcrübəsizliyi və follikulyar zədələnmələrin diferensiasiyasındakı çətinliklər aid edilmişdir. [10, 11]. Bizim tədqiqatımızın II qrupunda TİRADS təsnifatı ilə dəyərləndirilmiş QV-nin düynlü törəmələrində elastografiyanın birgə tətbiqi ilə tünd rəngli hədəf nöqtələri seçilərək aparılmış İİAB bədxassəlilik baxımından daha dəqiq və etibarlı nəticə əldə etməyə zəmin yaratmış və QV xərçənginin diaqnostikasında Bethesda III-dən böyük hallarda İİAB-ın həssaslığı 91,1%, spesifikliyi 49,6% olmuşdur.

Elastografiya toxuma sərtliyini ölçən qeyri-invaziv üsul olub, xoş və bədxassəli düynləri ayırmaqda yüksək həssaslıq (86%) və spesifiklik (97%) göstərmişdir [12].

Polat və həmm. apardığı tədqiqatda 370 düynü elastografiya və TİRADS təsnifatı ilə birgə dəyərləndirmiş həmin düynlərdə İİAB-ın həssaslığı 90,4%, spesifikliyi 89,9%, pozitiv prediktiv dəyər 81,3%, neqativ prediktiv dəyər 94,1%. Müəlliflər TİRADS-in elastografiya ilə birgə tətbiqinin

diaqnostik həssaslığı və dəqiqliyi artırdığını qeyd etmişdilər [13].

Tədqiqatımızın əvvəlində (2015-2018-ci illərdə) əldə etdiyimiz nəticələrə görə I qrupda Bethesda təsnifatına görə III-dən böyük olan hadisələrdə İİAB-ın həssaslığı 81,3%, spesifikliyi 75,5%, II qrupda isə eyni göstəricilər müvafiq olaraq 91,1% və 49,6% təşkil etmişdir.

Seçilmiş müayinə üsullarının tətbiqi hesabına düynlərin diaqnostikası tamamlandıqdan sonra I qrupda İİAB tətbiq edilmişlərdən 69 (34,5%) xəstə cərrahi əməliyyata məruz qalmışdır. II qrupun İİAB olunmuş 373 xəstənin 168-də (45,1%) cərrahi əməliyyat yerinə yetirilmişdir. II qrupda İİAB-nin nəticələrinin müqayisəli təhlili prosesində düynlərin sərt hissəsinin punksiya zonası (tünd mavi çalarlar) kimi seçilməsində kompression sonoelastografiya faydalı "indikator" rolunu oynamış və düynün hansı hissəsindən daha çox punktat (bioplat) götürülməsini təyin etməyə imkan vermişdir. Bu isə II qrupun seçilmiş xəstələrində İİAB cərrahi əməliyyat sayının 2 dəfədən çox azalmasına səbəb olmuşdur. Cərrahi əməliyyatlar İİAB və Bethesda təsnifatının nəticələrinə əsasən aparılır və onların sayının azaldılması təsnifatın (xüsusən Bethesda III-IV) təkmilləşməsinə tələb edir. Cərrahi əməliyyat materiallarının patohistoloji müayinələrinin nəticələrinə görə I qrupda 20,3%, II qrupda isə 26,8% hallarda düynlər bədxassəli olmuşdur ( $p<0,001$ ).

Lakin qalxanabənzər vəzinin follikulyar xərçəngində toxuma sərtliyi yumşaq olduğuna görə həmin düynlərin İİAB-a göstərişlərin təyini üçün kompression sonoelastografiya indikator kimi tədqiqatımızda istifadə edilməmişdir.

Beləliklə, TİRADS və KSEQ – iki müxtəlif, ancaq bir birini tamamlayan diaqnostika üsullarıdır. KSEQ klassik USM əvəz etmir, lakin onun dəqiqliyi artıraraq İİAB sayını azaldır. TİRADS, KSEQ və Bethesda-nın birgə istifadəsi QV düynlərinin diaqnozunun

əməliyyatdan əvvəl qoyulması və bədxassəli şiş riskinin müəyyən edilməsi və dəqiq nəticələrin təmin edilməsi üçün səmərəli şəkildə istifadə edilə bilər. Koproşion sonoelastografiyanın QV-nin düyünlü törəmələrində aşkar edilmiş rəng spektri, düyünlərin sərtlik səviyyəsini səciyyələndirərək morfoloji cəhətdən “bədxassəlilik indikatoru” kimi qiymətləndirilmişdir. Xüsusilə TIRADS təsnifatı, KSEQ və İİAB-nın müştərək tətbiqi cərrahi əməliyyatların tezliyinin azalmasına səbəb olmuşdur.

### ƏDƏBİYYAT:

1. Uludag, M., Unlu, M. T., Kostek, M., Aygun, N., Caliskan, O., Ozel, A., & Isgor, A. (2023). Management of Thyroid Nodules. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*, 57(3), 287–304. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2023.06992>
2. Alshahrani, A. S., et al. (2025). Prevalence and predictors of thyroid nodules among adults: A cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 25(1), 42-55. [doi.org](https://doi.org/10.1186/s12900-025-0001-0)
3. Hummatov A., Mammadova E., & Mahmudov M. (2025). Diagnosis and treatment of follicular neoplasia of the thyroid gland in endemic and non-endemic regions of Azerbaijan Republic // *Azerbaijan Medical Journal*, (4), 85–90. <https://doi.org/10.34921/amj.2025.4.014>
4. Mammadhasanov R., & Mammadova A. (2025). The relationship between graves' disease, obesity, and serum leptin level // *Azerbaijan Medical Journal*, (2), 34–38. <https://doi.org/10.34921/amj.2025.2.006>
5. Alçı E., Şahin G. A. Tiroid Nodüllerinin Yönetiminde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisine Ne Zaman ve Ne Kadar

Güvenmeliyiz? // *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, – 2023, 16 (2), – s. 168-175.

6. Osama R. M., Abdelhay A. A., Ahmed S. A. et al. Comparison between sonographic features using thyroid imaging reporting and data systems criteria and fine needle aspiration cytology in the diagnosis of solitary and dominant thyroid nodule // *The Egyptian Journal of Surgery*, – 2025, Vol. 44, No. 1: 349-358,
7. Hwang, E. J., et al. (2022). Deep Learning-based Automated Thyroid Nodule Detection and Classification: Comparison with Kwak TI-RADS. *European Radiology*, 32(1), 125-134.
8. Brito, J. P., et al. (2023). Active Surveillance for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncology*, 9(12), 1667–1675. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4146
9. Russ, G., et al. (2023). European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound-based Risk Stratification of Thyroid Nodules (EU-TIRADS). *European Thyroid Journal*, 12(4), e230001. DOI: 10.1530/ETJ-23-0001
10. Ali S. Z., & Cibas, E. S. (2023). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Third Edition. *Thyroid*, 33(9), 1039-1044. DOI: 10.1089/thy.2023.0209
11. Haugen, B. R. (2023). Molecular Testing for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 52(3), 543-556. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.02.005
12. Hu, X., et al. (2022). Diagnostic Performance of Shear Wave Elastography for Thyroid Nodules: A Meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 12, 856545. DOI: 10.3389/fonc.2022.85654511.
13. Polat Z., Elmalı M., Tanrivermis S. A. et al. Comparative evaluation of shear wave elastography elasticity values in thyroid nodules with cytology results and TI-RADS

scoring in differentiation of benign-malignant nodules. Eur. Arch. Otorhinolaryngol 2024 May;281(5):2609-2617.doi: 10.1007/s00405-024-08516-0. Epub 2024 Mar 10. Erratum in: Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024 May;281(5):2775.

doi: 10.1007/s00405-024-08637-6. PMID: 38461420; PMCID: PMC11023991.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОВМЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ TIRADS, КОМПРЕССИОННОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ И ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВОГО ЗОБА

Гумматов А.Ф.<sup>1</sup>, Мамедова Э.Т.<sup>2\*</sup>, Рзаев Т.М.<sup>1</sup>, Хидирова Н.М.<sup>1</sup>, Лятифова Л.В.<sup>2</sup>

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра хирургических болезней I и III<sup>1</sup>, Баку

\*E-mail: ememmedova2@amu.edu.az

### Резюме

В статье исследованы пути совершенствования дифференциальной диагностики узлов щитовидной железы и оптимизации методов их лечения. В исследование включены 573 пациента с узловым зобом, проходившие лечение в 2015–2024 гг. в Учебно-хирургической клинике АМУ и частной клинике «Real Hospital». Пациенты были разделены на две группы: в I группе выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов с подозрительными УЗ-признаками, во II группе — прицельная ТАБ из наиболее жёсткого участка узла, выявленного методом компрессионной соноэластографии. Во II группе количество хирургических вмешательств снизилось более чем в 2 раза. Злокачественные узлы выявлены у 20,3% пациентов I группы и у 26,8% пациентов II группы ( $p < 0,001$ ). Совместное использование классификаций TIRADS, компрессионной соноэластографии и системы Bethesda повышает точность предоперационной диагностики узлов щитовидной железы и оценки риска злокачественности.

**Ключевые слова:** компрессионная соноэластография, TIRADS, узлы щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия

## RESULTS OF THE COMBINED USE OF TIRADS, COMPRESSION ELASTOGRAPHY, AND FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF NODULAR GOITER

Hummatov A.F.<sup>1</sup>, Mammadova E.T.<sup>2\*</sup>, Rzayev T.M.<sup>1</sup>, Khidirova N.M.<sup>1</sup>, Latifova L.V.<sup>2</sup>

Azerbaijan Medical University, Department of Surgical Diseases I<sup>1</sup> and III<sup>2</sup>, Baku

\*E-mail: ememmedova2@amu.edu.az

### Abstract

This article investigates the improvement of differential diagnosis of thyroid nodules and the optimization of treatment methods. A total of 573 patients with nodular goiter treated between 2015 and 2024 at the Educational Surgical Clinic of Azerbaijan Medical University and “Real Hospital” were included. Patients were divided into two groups: Group I underwent fine-needle aspiration biopsy

(FNAB) of ultrasound-suspicious nodules, while Group II received targeted FNAB from the stiffest area identified by compression sonoelastography. In Group II, the use of FNAB reduced the number of surgical interventions by more than twofold. Malignant nodules were detected in 20.3% of Group I and 26.8% of Group II cases ( $p < 0.001$ ). The combined application of TIRADS, compression elastography, and the Bethesda system enhances preoperative diagnostic accuracy and improves malignancy risk stratification of thyroid nodules.

**Keywords:** compression sonoelastography, TIRADS, thyroid nodules, fine needle aspiration biopsy

## ORIJINAL MƏQALƏ

## AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

**CONGENITAL HEART DEFECTS AS A RISK FACTOR OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS**

Huseynova I.I.\* , Baylarov R.O., Namazova B.A., Karimova A.A., Valiyeva K.T., Huseynova A.B., Amrahova F.B.

**Abstract**

The article provides information on the study of the role of congenital heart defects as a risk factor in the development of the disease in premature children with suspected necrotic enterocolitis (NEC). The study included 88 children of both sexes with suspected NEC. 30 conditionally healthy children born prematurely were taken as a control group. Of the 88 children with suspected NEC, 43 were girls and 45 were boys; in the control group, 15 children were girls and 15 were boys.

The relationship between the development of necrotizing enterocolitis and heart defects such as patent ductus arteriosus (PDA), tricuspid insufficiency, and patent foramen ovale has been studied.

The study showed that heart defects did not play a role as a risk factor in the development of the disease in premature infants with suspected NEC.

Thus, based on the results of the study, heart defects did not play a role as a risk factor in the diagnosis of the disease in premature infants with suspected NEC.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, premature infants, congenital heart defects

**INTRODUCTION**

Necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns is an acute multifactorial disease characterized by intestinal necrosis and is one of the leading causes of morbidity and mortality in premature infants. Due to the incomplete understanding of the pathogenesis of the disease, there is a lack

of effective and reliable methods for the prevention and treatment of the disease. Identification of newborns suspected of having NEC and early intervention in them may play a crucial role in reducing the incidence of the disease and improving the prognosis [1].

For this purpose, a number of risk factors leading to the disease have been identified, and newborns with congenital heart defects are included in the high-risk group [2]. Among heart defects, especially PDA (patent ductus arteriosus) is an important risk factor for NEC. Congenital heart defects (including PDA) cause inadequate

**Yazışma üçün əlaqə:**

Huseynova I.I.\*, Baylarov R.O., Namazova B.A., Karimova A.A., Valiyeva K.T., Huseynova A.B., Amrahova F.B.

Azerbaijan Medical University, Department of I Children's diseases

\*E-mail: dr.ilaha83@gmail.com



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

blood flow distribution, trigger an immune response, stimulate inflammatory mediators, and cause damage and necrosis of the intestinal mucosa, ultimately leading to necrotizing enterocolitis [3]. According to recent literature data, the mortality rate of NEC in children with congenital heart defects is high, reaching 25% [4].

Considering all this, we found it important to study risk factors in our study in order to improve early diagnosis of the disease in premature infants with suspected NEC.

The above-mentioned confirms the relevance of the current study and creates a basis for conducting research in this aspect.

**The aim of the study:** To determine the role of congenital heart defects in the development and progression of the disease in premature infants with suspected signs of necrotizing enterocolitis.

## **MATERIALS AND METHODS**

The study is based on the results obtained from studying the role of congenital heart defects in the development of the disease in premature infants with initial suspicion of NEC.

The study was conducted at the Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova, Republican Perinatal Center, Baku Medical Plaza, Maternity Hospital No. 5 named after Sh. Alasgarova (2020-2023). 88 prematurely born children were involved in the study. Of these, 43 were girls and 45 were boys. Mean gestational age -  $31.03 \pm 2.68$  weeks (mean $\pm$ SD), median 31.50 weeks; (minimum 26 weeks, maximum 36 weeks); mean weight  $1478.3 \pm 464.35$  (mean $\pm$ SD); median 1440.00; minimum 800g, maximum 2500g. Of these children, 29 (32.5%) were confirmed with NEC diagnosis, while in 59 (67.1%) the diagnosis were denied. The mean gestational age of children with

confirmed NEC  $31,17 \pm 3,07$  weeks (Mean $\pm$ SD), mean weight  $1590,34 \pm 534g$  (Mean $\pm$ SD), the children with denied diagnosis of disease the mean gestational age was  $31 \pm 2,50$  weeks (Mean $\pm$ SD), body weight  $1423,3 \pm 420g$ .

The diagnosis of NEC was confirmed based on clinical, laboratory and instrumental indicators. In all patients, abdominal distension, feeding intolerance, vomiting, (mainly with bile), blood in the stool, apnea, etc. were taken as the initial clinical signs of NEC.

Exclusion criteria from the study:

- congenital and chromosomal anomalies;
- infants without suspicion of NEC during the first 3 weeks.

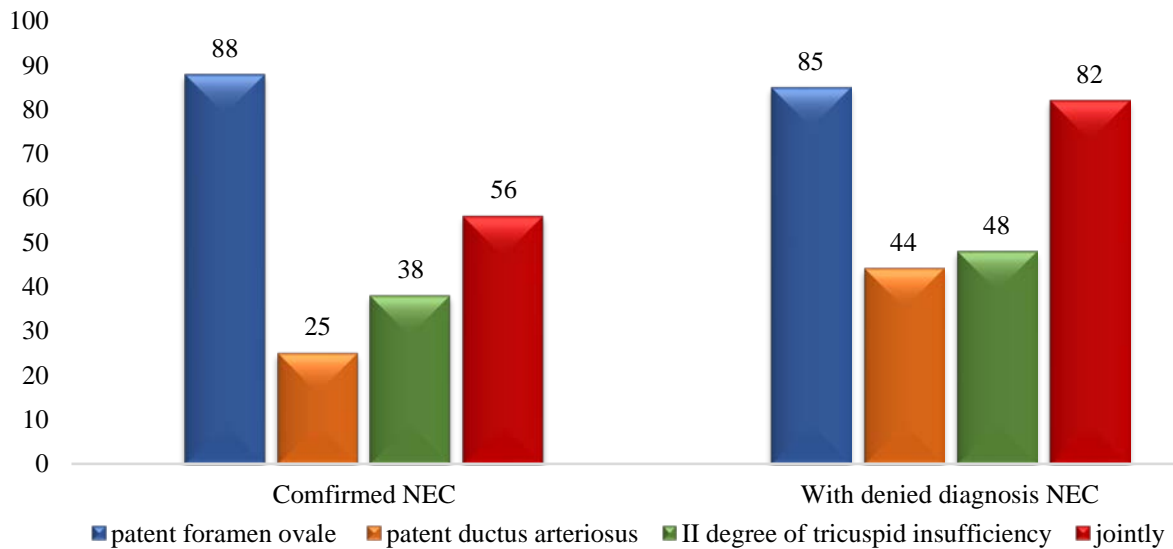
The Chi-Square ( $X^2$ ) test was used to compare categorical variables obtained from the study, and  $p < 0.05$  reflected the statistical significance of the difference. Statistical processing of the indicators was carried out in the Windows SPSS20 system. The arithmetic mean (based on all the quantitative indicators we received - mean (average indicator); SD - how much the indicators differ from the mean square difference) and the minimum and maximum indicators were given.

## **RESULTS AND DISCUSSION**

There are several studies that indicate that there is a direct relationship between the persistence of fetal blood circulation in the early neonatal period in premature infants, the development of necrotizing enterocolitis in cases where the foramen ovale and the patent ductus arteriosus remain open [5, 6]. In our study, no such relationship was noted between the presence of patent ductus arteriosus and the confirmation of the diagnosis of NEC. According to several literature data, no statistically significant relationship was noted between congenital heart pathologies and NEC [7].

Also, since the most common pathology found during echocardiography examination is II degree of tricuspid regurgitation, we tried to study the significance of this pathology in the

confirmation of the diagnosis of NEC, and it was found that this degree of tricuspid regurgitation was also statistically insignificant in the confirmation of the diagnosis of NEC.



**Graph 1. Frequency of cardiac pathologies in children with suspected necrotizing enterocolitis by subgroup (in %)**

Thus, as can be seen from this study, we did not find an association between congenital heart defects and the development of necrotizing enterocolitis in our study. Congenital heart defects, by impairing mesenteric perfusion, lead to prolonged hospitalization and increased risk of death in children with NEC [8]. Therefore, their investigation as a risk factor in patients with suspected NEC is important and vital.

## REFERENCES

1. Su Y., Xu R.H., Guo L.Y. et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A meta-analysis // *Frontiers in pediatrics*, 2023, Jan 6; (10): 1079894. doi:10.3389/fped.2022.1079894.
2. Kashif H., Abuelgasim E., Hussain N. et al. Necrotizing enterocolitis and congenital heart disease // *Annals of pediatric cardiology*, 2021, 14 (4): 507–515. [https://doi.org/10.4103/apc.apc\\_30\\_21](https://doi.org/10.4103/apc.apc_30_21)
3. Zhao S., Jiang H., Miao Y. et al. Factors influencing necrotizing enterocolitis in premature infants in China: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pediatrics*, 2024, 24 (1): 148. doi:10.1186/s12887-024-04607-3
4. Schramm, J., Bhargava, C., Cedric M. et al. 884: Risk factors for necrotizing enterocolitis in congenital heart disease using machine learning // *Critical Care Medicine*, 2025, 53(1). DOI:

- 10.1097/01.ccm.0001102200.99649.43
5. Kelleher S.T., McMahon C.J., James A. Necrotizing Enterocolitis in Children with Congenital Heart Disease: A Literature Review // *Pediatric Cardiology*, 2021, 42 (8): 1688-1699. doi: 10.1007/s00246-021-02691-1.
6. Campos-Martinez A.M., Expósito-Herrera J., Gonzalez-Bolívar M. et al. Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature // *Frontiers in Pediatrics*, 2022, 10:874976. doi:10.3389/fped.2022.874976
7. Çakmak H.M., Kocabay K. Risk Factors of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Single Center Experience / *Haydarpaşa Numune Medical Journal*, 2024, Volume: 64, Number: 2, Page: 187-192. DOI: 10.14744/hnhj.2023.74555
8. Kaplina A., Kononova S., Zaikova E. et al. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites / *International journal of molecular sciences*, 2023, Jan 27; 24(3):2471. doi: 10.3390/ijms24032471.

## ANADANGƏLMƏ ÜRƏK QÜSURLARI NEKROTİK ENTEROKOLİTİN RİSK FAKTORU KİMİ

*Hüseynova İ.İ. \*, Baylarov R.O., Karimova A.A., Namazova B.A., Vəliyeva K.T.*

*Azərbaycan Tibb Universiteti, I Uşaq xəstəlikləri kafedrası*

*\*E-mail: [dr.ilaha83@gmail.com](mailto:dr.ilaha83@gmail.com)*

### Xülasə

Məqalədə nekrotik enterokolitə (NEK) şübhəsi olan vaxtıdan əvvəl doğulmuş uşaqlarda xəstəliyin əmələ gəlməsində anadangəlmə ürək qüsurlarının risk faktoru kimi rolunun öyrənilməsi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqata NEK şübhəsi olan hər iki cinsdən 88 uşaq daxil edilmişdir. Kontrol qrup kimi vaxtıdan əvvəl doğulmuş 30 şərti-sağlam uşaq götürülmüşdür. NEK-ə şübhəsi olan 88 uşaqdan 43-ü qız, 45-i isə oğlan olmuşdur; kontrol qrupda isə uşaqların 15-i qız, 15-i isə oğlan olmuşdur.

Nekrotik enterokolitin inkişafı ilə açıq arterial axacaq (PDA), trikuspid çatışmazlıq, oval dəliyin açıq qalması kimi ürək qüsurları arasında əlaqə öyrənilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, NEK-ə şübhə olan vaxtıdan əvvəl doğulan uşaqlarda ürək qüsurlarının xəstəliyin əmələ gəlməsində risk faktoru kimi rolunu qeyd olunmamışdır.

Beləliklə, aparılan tədqiqatın nəticələrinə əsasən demək olar ki, NEK-ə şübhə olan vaxtıdan əvvəl doğulmuş uşaqlarda ürək qüsurları xəstəliyin diaqnostikasında risk faktoru kimi əhəmiyyət daşımamışdır.

**Açar sözlər:** nekrotik enterokolit, vaxtıdan əvvəl doğulanlar, anadangəlmə ürək qüsurları

## **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА КАК ФАКТОР РИСКА НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА**

*Гусейнова И.И. \*, Байларов Р.О., Каримова А.А., Намазова Б.А., Велиева К.Т.*

*Азербайджанский Медицинский Университет, Детские болезни I*

*\*E-mail: [dr.ilaha83@gmail.com](mailto:dr.ilaha83@gmail.com)*

### **Резюме**

В статье представлена информация об исследовании роли врожденных пороков сердца как фактора риска развития заболевания у недоношенных детей с подозрением на некротический энтероколит (НЭК). В исследование были включены 88 детей обоих полов с подозрением на НЭК. В качестве контрольной группы были взяты 30 условно здоровых недоношенных детей. Из 88 детей с подозрением на НЭК 43 были девочками и 45 — мальчиками; в контрольной группе 15 детей были девочками и 15 — мальчиками.

Была изучена взаимосвязь между развитием некротизирующего энтероколита и пороками сердца, такими как открытый артериальный проток (ОАП), трикуспидальная недостаточность и открытое овальное отверстие.

Исследование показало, что пороки сердца не играют роли фактора риска развития заболевания у недоношенных детей с подозрением на некротизирующий энтероколит.

Таким образом, на основании результатов исследования можно сказать, что пороки сердца не играют роли фактора риска в диагностике заболевания у недоношенных детей с подозрением на некротизирующий энтероколит.

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит, недоношенные дети, врожденные пороки сердца.

## CONGENITAL METABOLIC AND ENDOCRINE DISORDERS IN INFANTS HOSPITALIZED IN CRITICAL CONDITION

Azizova N.A.<sup>1,2\*</sup>

### Abstract

Congenital metabolic and endocrine disorders, many of which are inherited, are characterized by disturbances in biochemical pathways and, when not diagnosed early, may lead to life-threatening metabolic decompensation. The limited implementation of neonatal screening programs may result in delayed diagnosis of these conditions and the development of critical illness. The aim of this study was to analyze the structure and clinical characteristics of metabolic and endocrine disorders identified in children under one year of age admitted to the intensive care unit in critical condition.

Retrospective and prospective data of 1,256 patients under one year of age admitted to the intensive care unit in critical condition and diagnosed with congenital anomalies during the period 2019–2022 were analyzed. Among these patients, congenital metabolic and endocrine disorders were confirmed in 90 cases (7.2%). These disorders were most frequently detected in the age group of 29 days to 6 months (52.2%). Boys constituted 65.6% of the patients. In 80% of cases, the diagnosis was established in the intensive care unit. Among metabolic and endocrine disorders, cystic fibrosis (31.1%), glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (25.5%), congenital hypothyroidism (14.4%), and congenital adrenal hyperplasia (6.7%) predominated. The mortality rate was 15.6%.

Metabolic and endocrine disorders, if not diagnosed early, may lead to the development of critical illness during infancy and are associated with a high risk of mortality. Expansion of neonatal screening programs and improvement of early laboratory diagnostic capabilities may play a crucial role in reducing hospitalizations due to metabolic decompensation and lowering mortality risk.

**Keywords:** congenital metabolic and endocrine diseases; neonatal screening; critical condition.

### INTRODUCTION

According to the classification of the World Health Organization, congenital anomalies are divided into two main groups: structural

and functional defects. Congenital metabolic and endocrine diseases, many of which are inherited, represent a group of functional anomalies and are considered one of the major causes of life-threatening clinical conditions in early childhood.

According to various epidemiological studies, the overall incidence of congenital metabolic disorders, many of which are inherited, is estimated to be approximately 50.9 per 100,000 live births (approximately

#### Yazışma üçün əlaqə:

Azizova N.A.<sup>1,2\*</sup>

1 Azerbaijan Medical University, Department of Pediatrics I

2 Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y.

Farajova;

\*E-mail: dr.narmin.azizova@gmail.com



© ATUJ and The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

one case per 2,000 newborns) [1]. Epidemiological data indicate that the prevalence of inherited metabolic disorders, a subset of congenital metabolic diseases, varies by type: amino acid disorders occur in approximately 1 in 8,257 newborns, organic acidemias in 1 in 18,165, and fatty acid oxidation defects in about 1 in 7,569 newborns [2]. The implementation of early neonatal screening programs plays a crucial role in the timely detection of these diseases.

Inherited metabolic disorders, a subset of congenital metabolic conditions, are characterized by defects in multiple biochemical pathways and comprise a broad and heterogeneous nosological spectrum. These conditions include disorders of amino acid metabolism (phenylketonuria, maple syrup urine disease, tyrosinemia, and homocystinuria), carbohydrate metabolism disorders (glycogen storage diseases, galactosemia, fructose intolerance, and fructose-1,6-bisphosphatase deficiency), congenital disorders of protein glycosylation, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidoses, oligosaccharidosis, sphingolipidoses, mitochondrial diseases, peroxisomal enzyme deficiencies, and carnitine transport defects [3]. These pathologies may affect multiple organs and systems and can lead to severe metabolic decompensation at an early stage of life.

In Azerbaijan, the lack of full implementation of expanded neonatal screening programs for metabolic disorders—particularly the absence of systematic mass screening using the heel-prick blood test—often leads to delayed diagnosis of these conditions. As a result, a significant proportion of patients are admitted to intensive care units later in life in critical condition due to metabolic

decompensation. Systematic national statistical data on this issue remain limited. However, a report presented by UNICEF indicates noticeable fluctuations in the indicators of endocrine system diseases, metabolic disorders, and nutritional disorders among children aged 0–13 years during the period of 2017–2022, highlighting the growing relevance of metabolic health problems [4]. These findings emphasize the importance of studying the causes of hospitalizations associated with metabolic decompensation and the need for early diagnosis.

The aim of this study was to analyze metabolic disorders detected in children under one year of age admitted to the intensive care unit in critical condition, based on retrospective and prospective data during the period 2019–2022.

## MATERIAL AND METHODS

Retrospective and prospective data of 1,256 patients under one year of age admitted to the intensive care unit in critical condition and diagnosed with congenital anomalies between 2019 and 2022 were analyzed. Among the studied cohort, congenital metabolic and endocrine disorders were confirmed in 90 patients (7.2%), and the present study was based on the analysis of these cases.

## RESULTS

Congenital metabolic and endocrine disorders were confirmed in 90 patients (7.2%).

The distribution of these disorders according to age at diagnosis showed that 30 cases (33.3%) were identified within the first 28 days of life, 47 cases (52.2%) between 29 days and 6 months, and 13 cases (14.4%) between 6 and 12 months of age ( $P\chi^2 < 0.001$ ). The mean age at admission to the intensive care unit was 48 days (range: 18–116 days).

According to gestational age, 21 patients (23.3%) were born prematurely, while 69 patients (76.7%) were born at term. In terms of sex distribution, males predominated, accounting for 59 cases (65.6%), while females constituted 31 cases (34.4%) ( $P\chi^2 = 0.426$ ).

Analysis of the causes of admission to the intensive care unit showed that 54 patients (60%) were hospitalized for reasons unrelated to the underlying metabolic and

endocrine disorders, 32 patients (35.6%) were admitted due to complications associated with these conditions, and 4 patients (4.4%) were hospitalized with suspected congenital anomalies. Regarding the location of diagnosis, these disorders were identified in 18 patients (20%) in maternity hospitals, whereas in 72 patients (80%) the diagnosis was established in the intensive care unit.

**Table 1. Structure of metabolic and endocrine disorders identified in the study (n = 90).**

Metabolic disorder	N	%
Cystic fibrosis	28	31.1
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	23	25.5
Congenital hypothyroidism	13	14.4
Congenital adrenal hyperplasia	6	6.7
Other metabolic disorders	20	22.3

Analysis of the nosological structure of functional anomalies demonstrated that cystic fibrosis was identified in 28 patients (31.1%), glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in 23 patients (25.5%), congenital hypothyroidism in 13 patients (14.4%), congenital adrenal hyperplasia in 6 patients (6.7%), and other metabolic disorders in the remaining cases. Compared with the practically healthy control group, these indicators were statistically significantly higher ( $P_U < 0.001$ ) (Table 1). In some cases, extended metabolic investigations could not be performed due to the severity of the clinical condition or technical limitations. In addition, rare pathologies were combined under the category of "other metabolic disorders" in order to ensure statistical reliability.

According to the structural characteristics of the anomalies, isolated metabolic and endocrine disorders were observed in 68 patients, whereas a combination of

structural anomalies and metabolic and endocrine disorders was identified in 22 patients. Among the associated structural anomalies, congenital heart defects were detected in 12 patients (13.3%), digestive system anomalies in 8 patients (8.9%), nervous system anomalies in 3 patients (3.3%), and syndromic conditions, including Down syndrome, in 3 patients (3.3%).

The mean duration of stay in the intensive care unit was 8 days ( $p = 0.303$ ). Among patients with metabolic and endocrine disorders, mortality was observed in 14 cases (15.6%) ( $P\chi^2 = 0.594$ ).

Most cases were of metabolic origin and were associated with clinical manifestations such as neurological impairment, metabolic decompensation, and signs of multiple organ dysfunction at the time of admission.

## DISCUSSION

Congenital metabolic and endocrine disorders, many of which are inherited, when not diagnosed at an early stage, are

often accompanied by life-threatening episodes of metabolic decompensation and represent a significant cause of hospitalization in critical condition. Neonatal screening programs play a crucial role in the early detection of these disorders. Heel-prick blood screening in newborns is considered the primary method for initial diagnosis; however, the composition of screening panels varies between countries. In suspected cases, diagnostic confirmation may require a range of laboratory investigations, including blood glucose, serum ammonia, acid–base balance, electrolytes, lactate, liver function tests, serum amino acids, tandem mass spectrometry, carnitine levels, acylcarnitine profile, and urinary organic acids.

Patients with metabolic disorders have been reported to have an increased risk of mortality, particularly during the neonatal period, when metabolic decompensation and multiple organ dysfunction are most likely to occur. However, only a proportion of deaths are directly attributable to the underlying metabolic disorder.

According to national data, congenital anomalies account for a substantial proportion of intensive care admissions, among which metabolic diseases represent approximately 7.2% of cases.

The results of the present study demonstrated that congenital metabolic and endocrine disorders were identified in 7.2% of children under one year of age admitted to the intensive care unit in critical condition. The fact that more than half of the cases were detected within the first six months of life indicates that these disorders frequently manifest with early clinical decompensation. The observation that a considerable proportion of patients were initially hospitalized for reasons unrelated to congenital anomalies but were subsequently diagnosed with metabolic

disorders highlights the non-specific clinical presentation and associated diagnostic challenges.

In the present study, 80% of diagnoses were established in the intensive care unit, reflecting limited availability of early screening and primary diagnostic capabilities. This finding suggests that critical conditions often develop as a consequence of delayed detection and underscores the importance of expanding neonatal screening programs.

Among metabolic and endocrine disorders, cystic fibrosis, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, congenital hypothyroidism, and congenital adrenal hyperplasia were the most prevalent conditions. In some cases, etiological clarification remained incomplete due to limited diagnostic resources. The association of these conditions with neurological impairment, metabolic acidosis, hypoglycemia, and multiple organ dysfunction requiring intensive care is consistent with previously reported findings. The mortality rate of 15.6% observed in the present study confirms that metabolic and endocrine disorders are associated with a high risk of adverse outcomes. Compared with previously reported data, these findings further emphasize the importance of intensive care management in this patient population.

## CONCLUSION

The present study demonstrated that congenital metabolic and endocrine disorders constitute a significant proportion of cases among children under one year of age admitted to the intensive care unit in critical condition. The predominance of early clinical manifestations highlights the critical importance of timely diagnosis. The fact that the majority of diagnoses were established in the intensive care unit indicates the insufficient implementation of

neonatal screening programs and early diagnostic strategies. The non-specific clinical presentation contributes to delayed recognition and the development of critical conditions.

Expansion of neonatal screening programs, improvement of early diagnostic capabilities, and implementation of a multidisciplinary approach are essential for reducing morbidity and mortality in this patient population.

## REFERENCES

1. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:239.
2. Luo H, Wang J, Chen J, Yi H, Yang X, et al. Prevalence of inherited metabolic disorders among newborns in Zhuzhou, a southern city in China. *Front Genet.* 2024;15:1197151. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1197151>
3. Hasan Ö. Doğumsal metabolizma bozukluklarına yaklaşım. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi.* 2018;10(4):42–53.
4. UNICEF. *Azərbaycanda uşaqların ətraf mühit amilləri ilə bağlı sağlamlığına dair vəziyyətin təhlili.* Baku: UNICEF Azerbaijan; 2023. Available from: <https://www.unicef.org/azerbaijan/>
5. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, editors. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment.* 6th ed. Berlin: Springer; 2016.
6. Azizova NA, Gafarov I, Erdeve O. A cohort study on structural analysis of congenital anomalies in an intensive care unit in Azerbaijan. *Congenit Anom (Kyoto).* 2025;65(1):e70007. <https://doi.org/10.1111/cga.70007>
7. Auger N, Nelson C, Brousseau E, et al. Extended risk of mortality in children with inborn errors of metabolism: a longitudinal cohort study. *J Pediatr.* 2023;252:16–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.08.053>
8. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140(3):321–327. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.122394>
9. Özdemir AA, Elgörmüş Y. Evaluation of the causes of neonatal mortality in a neonatal intensive care unit (2012–2014). *Van Tıp Derg.* 2016;23(1):46–50.

## KRITİK VƏZİYYƏTDƏ HOSPITALİZASIYA OLUNAN KÖRPƏLƏRDƏ ANADANGƏLMƏ METABOLİK VƏ ENDOKRİN POZĞUNLUQLAR

Əzizova N. A.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Azərbaycan Tibb Universiteti, I Uşaq Xəstəlikləri kafedrası

<sup>2</sup> K. Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

\*E-Mail: dr.narmin.azizova@gmail.com

### Xülasə

Anadangəlmə metabolik və endokrin pozğunluqların əksəriyyəti irsi xarakter daşıyır, biokimyəvi metabolik yolların pozğunluğu ilə xarakterizə olunur və erkən diaqnostika olunmadıqda həyati təhlükə yaradan metabolik dekompensasiya ilə nəticələnmə bilər. Neonatal skrining proqramlarının məhdud tətbiqi bu patologiyaların gec diaqnostikasına və kritik vəziyyətlərin inkişafına səbəb ola bilər. Tədqiqatın məqsədi kritik vəziyyətdə reanimasiya şöbəsinə qəbul edilən 1 yaşadək uşaqlarda aşkar olunan metabolik və endokrin pozğunluqların strukturunu və klinik xüsusiyyətlərini təhlil etmək olmuşdur.

2019–2022-ci illər ərzində kritik vəziyyətdə reanimasiya şöbəsinə qəbul edilmiş və anadangəlmə anomaliya diaqnozu qoyulmuş 1 yaşadək 1256 xəstənin retrospektiv və prospektiv məlumatları təhlil edilmişdir. Bu xəstələrin 90-da (7,2%) anadangəlmə metabolik və endokrin pozğunluqlar təsdiqlənmişdir. Bu pozğunluqlar ən çox 29 gün–6 ay yaş intervalında aşkarlanmışdır (52,2%). Xəstələrin 65,6%-ni oğlanlar təşkil etmişdir. Halların 80%-də diaqnoz reanimasiya şöbəsində qoyulmuşdur. Metabolik və endokrin pozğunluqlar arasında kistik fibroz (31,1%), qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza çatışmazlığı (25,5%), anadangəlmə hipotireoz (14,4%) və anadangəlmə adrenal hiperplaziya (6,7%) üstünlük təşkil etmişdir. Letallıq göstəricisi 15,6% olmuşdur.

Metabolik və endokrin pozğunluqlar erkən diaqnostika olunmadıqda südəmə dövrədə kritik vəziyyətlərin inkişafına və yüksək ölüm riskinə səbəb ola bilər. Neonatal skrining proqramlarının genişləndirilməsi və erkən laborator diaqnostika imkanlarının artırılması metabolik dekompensasiya ilə əlaqədar hospitalizasiya və ölüm riskinin azaldılmasında mühüm rol oynaya bilər.

**Açar sözlər:** anadangəlmə metabolik və endokrin xəstəliklər; neonatal skrining; kritik vəziyyət.

## ВРОЖДЕННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Азизова Н. А.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Азербайджанский медицинский университет, кафедра детских болезней I

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт педиатрии имени К.Я. Фараджевой

\*E-mail: dr.narmin.azizova@gmail.com

### Резюме

Врожденные метаболические и эндокринные нарушения, многие из которых имеют наследственную природу, характеризуются нарушениями биохимических путей и при отсутствии ранней диагностики могут приводить к жизнеугрожающей метаболической декомпенсации. Ограниченное внедрение программ неонатального скрининга может способствовать поздней диагностике данных состояний и развитию критических состояний.

Целью настоящего исследования явился анализ структуры и клинических характеристик метаболических и эндокринных нарушений, выявленных у детей в возрасте до одного года, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в критическом состоянии.

Проведен ретроспективный и проспективный анализ данных 1256 пациентов в возрасте до одного года, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в критическом состоянии с диагнозом врожденной аномалии в период 2019–2022 гг. У 90 пациентов (7,2%) были подтверждены врожденные метаболические и эндокринные нарушения. Наиболее часто данные нарушения выявлялись в возрастной группе от 29 дней до 6 месяцев (52,2%). Мальчики составили 65,6% пациентов. В 80% случаев диагноз был установлен в отделении интенсивной терапии. Среди метаболических и эндокринных нарушений преобладали муковисцидоз (31,1%), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (25,5%), врожденный гипотиреоз (14,4%) и врожденная гиперплазия надпочечников (6,7%). Показатель летальности составил 15,6%.

Метаболические и эндокринные нарушения при отсутствии ранней диагностики могут приводить к развитию критических состояний в грудном возрасте и ассоциированы с высоким риском летального исхода. Расширение программ неонатального скрининга и совершенствование возможностей ранней лабораторной диагностики могут сыграть ключевую роль в снижении частоты госпитализаций, обусловленных метаболической декомпенсацией, и уменьшении уровня летальности.

**Ключевые слова:** врожденные метаболические и эндокринные заболевания; неонатальный скрининг; критическое состояние.